

# TUMORES DE LA ENCRUCIJADA BILIO-PANCREÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA, CARCINOGENÉISIS Y FACTORES DE RIESGO.

E. Pérez-Ruiz, J.M. Navarro, J. Alcaide, A. Rueda.

Hospital Costa del Sol, Marbella. Málaga.

## Resumen

Los tumores de la encrucijada bilio-pancreática se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de neoplasias con diferente extirpe histológica pero con una evolución clínica ominosa. Su localización anatómica ha generado dificultades diagnósticas y terapéuticas que se han traducido en escasos avances clínicos en la última década. Además, la heterogeneidad en su clasificación, su baja incidencia y la dificultad para la toma de muestras tisulares han provocado que este grupo de neoplasias sean muy desconocidas a nivel etiopatogénico. Sin embargo, algunas novedades acontecidas en los últimos cinco años abren una puerta hacia la esperanza de un mejor conocimiento de esta enfermedad.

**Palabras clave:** cáncer de páncreas, tumores de la vía biliar, colangiocarcinomas, tumores de vesícula biliar, ampulomas, factores de riesgo, carcinogénesis, epidemiología.

## Summary

Pancreatic and bile duct cancers are characterized by a heterogeneous group of neoplasms with different histology

but with an ominous clinical course. Its anatomical location has generated diagnostic and therapeutic difficulties resulting in few clinical advances in the last decade. In addition, the heterogeneity in their classification, their low incidence and the difficulty to take tissue samples have made this group of tumors largely unknown at etiopathogenic level. However, some developments in the last five years have opened the door to hopefully achieve a better understanding of these tumors.

**Palabras clave:** pancreatic cancer, bile duct tumors, cholangiocarcinoma, gallbladder tumors, carcinoma of the ampulla of Vater, risk factors, carcinogenesis, epidemiology.

## Introducción

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos epidemiológicos, patogénicos y de factores de riesgo más importante que envuelven las neoplasias del páncreas y del árbol biliar.

Estos tumores de la encrucijada bilio-pancreática se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de neoplasias con tres aspectos comunes:

- Una localización anatómica de difícil manejo clínico, tanto para el diagnóstico como para la resección quirúrgica.
- Un diagnóstico en estadios avanzados como forma de presentación más común.

### CORRESPONDENCIA

Elisabeth Pérez-Ruiz, MD  
Departamento de Oncología Médica  
Hospital Costa del Sol  
Autovía A-7, Km 187 C.P. 29603 - Marbella, Málaga  
Teléfono fijo: 951976669  
elperu@hcs.es

- Un pronóstico ominoso a pesar de una cirugía radical con intención curativa.

Dentro de este grupo de neoplasias, nos encontramos diferentes histologías que confieren características a cada subtipo de tumor. Por ello, en esta revisión vamos a realizar una síntesis de los aspectos epidemiológicos, patogénicos y factores de riesgo de las variantes más frecuentes.

Comenzaremos con los tumores de páncreas, y dentro de estos, revisaremos las neoplasias exocrinas derivadas de la transformación maligna del epitelio ductal. En esta patología, el tipo histológico adenocarcinoma es el más frecuentemente diagnosticado (el 85% del total).

Por otro lado tenemos los tumores de la vía biliar que clásicamente habían sido divididos en tumores de la vesícula biliar, tumores extrahepáticos y tumores de la ampolla de Vater, mientras que los tumores intrahepáticos eran clasificados en el grupo de los tumores primarios hepáticos. Sin embargo, recientemente, el término de colangiocarcinoma ha sido empleado para hacer referencia a todos aquellos tumores que derivan de los conductos biliares. En este grupo nos encontramos:

- Colangiocarcinomas intrahepáticos (suponen 5-15%): son aquellos que se originan en los conductos biliares intrahepáticos proximales a la bifurcación de los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

- Colangiocarcinomas perihiliares (60-70%): también conocidos como tumores de Klatskin y se dividen en cuatro subgrupos dependiendo de la afectación de los conductos hepáticos.

- Colangiocarcinomas distales o extrahepáticos (25%): son los que afectan la vía biliar distal a la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, es decir, al conducto hepático común y al colédoco.

## Epidemiología

El cáncer en general y las neoplasias bilio-pancreáticas en particular, suponen un importante problema de salud pública. En Estados Unidos, 1 de cada 4 personas fallecerá por cáncer. Según datos publicados recientemente<sup>1</sup> se estima que para este año 2013, se diagnostiquen 1.660.290 casos nuevos de cáncer y se produzcan un total de 580.350 muertes por esta enfermedad, sólo en EEUU.

Aproximadamente, 45220 casos corresponderán a tumores localizados en el páncreas (2,7%) y 40950, a tumores hepáticos y/o biliares (aproximadamente 2,4%). Aunque este grupo de neoplasias no son muy frecuentes, presentan tasas de mortalidad similares al número de casos diagnosticados, lo que hace a este tipo de tumor sea una patología con un pronóstico ominoso. De hecho, el cáncer de páncreas ocupa el 4º lugar a nivel mundial entre los tumores de mayor letalidad tanto en varones como en mujeres.

En la (Tabla 1) se muestra la distribución entre sexos.

Los tumores de la vía biliar, a nivel mundial, suponen un 3% del total de las neoplasias gastrointestinales. Sin embargo, estimar la incidencia en EEUU de cada uno de los tumores de este grupo es difícil a partir de los datos presentados en la tabla 1, ya que en este grupo se incluyen los tumores primarios hepáticos como el hepatocarcinoma<sup>2</sup>. A pesar de ser tumores poco frecuentes en los países desarrollados, tienen una elevada prevalencia en el este asiático como consecuencia de un mayor número de infecciones hepáticas<sup>3</sup>.

La distribución por sexos, tanto en el carcinoma de páncreas como en los tumores de la vía biliar, es homogénea a nivel mundial, con una incidencia ligeramente superior en el varón que en la mujer. Esto no ocurre con los tumores de la vesícula biliar, que suponen la neoplasia más frecuente del árbol biliar, con una incidencia superior en mujeres que en hombres. Además, mientras que la incidencia de los colangiocarcinomas es baja, y ocupan el 8º-9º lugar a nivel mundial como causa de muerte, el subgrupo de tumores que afectan a la vesícula biliar son muy frecuentes en países como Japón, Corea, India y países sudamericanos como Chile (aquí, las tasas de mortalidad por este tumor son las más elevadas de todo el mundo y supone la principal causa de muerte en mujeres)<sup>2</sup>.

En Europa, 62000 casos nuevos de cáncer de páncreas fueron diagnosticados al año en el periodo comprendido en el año 2000 y 2007. De estos, 30289 muertes ocurrieron en varones y 30365 ocurrieron en mujeres, lo que supone unas tasas de mortalidad en torno a los 7 casos / 100000 habitantes en varones y 4-5 casos/100000 habitantes en mujeres<sup>4</sup>. Los datos de los tumores de vía biliar son difícil de interpretar por la heterogeneidad en las agrupaciones (como ocurría en el caso de EEUU) pero se estiman tasas de mortalidad en torno a 1-2 casos / 100000 habitantes.

La incidencia de las neoplasias bilio-pancreáticas se ha visto incrementada en los últimos años a nivel mundial. Parece que este aumento ha sido debido a una mejora en los métodos diagnósticos. Por otro lado, las tasas de mortalidad se mantuvieron

Tabla 1. Número de casos nuevos / mortalidad estimada en Estados Unidos para año 2013.

	Número de casos nuevos (%)			Número de muertes (%)		
	Total	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer
Tumores hepáticos y de la vía biliar	40950 (2,5%)	27460 (67%)	13490 (33%)	24900 (4,3%)	16150 (54,9%)	8750 (35.1%)
Tumores pancreáticos	45220 (2,7%)	22740 (50,3%)	22480 (49,7%)	38460 (6,6%)	19480 (50,7%)	18980 (49,3%)

Tabla 2. Incidencia y mortalidad estimadas para las neoplasias bilio-pancreáticas en España para el año 2012.

CÁNCER	Total		Varón		Mujer	
	Incid. (T)	Mort. (T)	Incid. (T)	Mort. (T)	Incid. (T)	Mort. (T)
Hígado	5095 (5.8)	4631 (4.6)	1426 (2.5)	1344 (2.3)	3669 (9.6)	3087 (7.4)
Vesícula biliar	2001 (1.8)	1355 (1.2)	1162 (1.8)	832 (1.2)	---	---
Páncreas	5084 (5.5)	5043 (5.3)	2350 (4.1)	2341 (4.0)	2734 (7.0)	2682 (6.7)

Incid.: incidencia; Mort: mortalidad; (T): ratio por cada 100.000 habitantes; ---: datos no reportados.

estables en países centroeuropeos mientras que hubo una tendencia significativa al aumento de mortalidad en países como Croacia, Albania y España (en ambos sexos)<sup>5</sup>.

En España, los datos estimados para 2012 se describen en la (Tabla 2)<sup>6</sup>.

Como podemos observar, la incidencia y mortalidad de los tumores bilio-pancreáticos es mayor entre varones. Sin embargo, las estimaciones para los próximos años indican una estabilización de las tasas de mortalidad entre hombres con un ligero aumento en mujeres<sup>5</sup>.

Por tanto, podemos concluir que estamos ante un grupo de neoplasias con una incidencia baja pero con unas tasas de mortalidad a nivel mundial que igualan los diagnósticos a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años. Esto hace que la neoplasia bilio-pancreática se transforme en uno de los retos clínicos más importantes.

## Proceso de carcinogénesis

En los últimos años, el avance de la biología molecular nos ha permitido descubrir nuevos mecanismos implicados en la carcinogénesis de este grupo de tumores. Sin embargo, estos avances no se han traducido aún en una mejora clínica por lo que se debe continuar investigando su mecanismo de producción.

La transformación maligna de las células que componen el epitelio de la vía biliar o el páncreas requiere un acúmulo de alteraciones genéticas y epigenéticas que dan lugar a la adquisición del fenotipo maligno. Sin embargo, esta secuencia no está bien establecida y difiere entre las neoplasias que componen este grupo, por lo que desarrollaremos por separado este apartado en cada una de ellas.

### Cáncer de páncreas

El estudio de las alteraciones genéticas, ya sean heredadas de la línea germinal o adquiridas, no ha sido fácil en el cáncer de páncreas debido a:

- La dificultad para obtener material biológico procedente del tumor.

- No existe una secuencia adenoma-carcinoma bien establecida.

- Variabilidad en la clasificación de las lesiones premalignas del páncreas exocrino<sup>7</sup>.

Sin embargo, sí se conocen múltiples mecanismos implicados en la adquisición del fenotipo maligno, que se resumen en la tabla 3 y que son los siguientes<sup>8</sup>:

- **Alteraciones en K-RAS:** las mutaciones de K-RAS están presentes en el 85% de los tumores pancreáticos esporádicos (PCa) y son eventos que ocurren de forma precoz en el desarrollo de esta neoplasia. La mutación más frecuente se sitúa en el codon 12 lo que genera una activación continua de la ruta de proliferación, con un crecimiento incontrolado de la célula tumoral.

- **Alteraciones en p16INK4:** la inactivación de p16 por deleciones o metilaciones ocurre en un 95% de los pacientes con PCa y generalmente acontece de forma tardía dentro del proceso de carcinogénesis. INK4 actúa como inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK4-6). Su inhibición genera una progresión continua e incontrolada del ciclo celular.

- **Alteraciones p53:** el guardian del genoma, como es conocido p53, también se ve alterado en el 50-75% de los PCa debido a deleciones o mutaciones puntuales. P53 es un regulador transcripcional de múltiples procesos celulares principalmente de la apoptosis, progresión ciclo celular y de la integridad del DNA.

- **Alteraciones en SMAD4:** SMAD4 es un importante gen supresor de tumores que se encuentra inactivado en el 55% de los PCa. Las deleciones o mutaciones son los principales mecanismos de alteración de este gen supresor.

- **Alteraciones en BRCA2:** En el proceso de carcinogénesis de PCa, este gen puede verse alterado de forma tardía en un 10% de los casos. Su alteración en la línea germinal puede ser responsable de tumores pancreáticos hereditarios<sup>9</sup>.

- **Alteraciones de MKK4:** la proteína quinasa 4 activada por mitógenos está mutada en el 4% de los PCa lo que origina una activación de la ruta de MAPK (asociada a proliferación celular).

- **Alteraciones de AKT2:** es un efector del fosfatidilinositol-trifosfato quinasa (PI3K) que está sobreexpresado en los PCa y que origina una mayor invasividad de las células tumorales al generar una sobreexpresión de IGR-1R.

Tabla 3. Alteraciones genéticas más frecuentes en la carcinogénesis CPa.

Gen	Tipo alteración	Frecuencia
K-RAS	Mutación	85%
P16INK4	Delección – metilación	95%
P53	Delección – mutación	50-75%
SMAD4	Delección – mutación	55%
BRCA2	Amplificación	10%
MKK	Mutación	4%
AKT2	Amplificación	10%
Otros	Mutaciones- delección- metilación	<5%

- **Otras alteraciones menos conocidas:** la inestabilidad microsatélite provocada por alteraciones de los genes de reparación del DNA es uno de los mecanismos que también se ha visto implicado en la patogénesis del PCa pero en un pequeño porcentaje.

- **Factores de crecimiento:** en el desarrollo de PCa se han visto implicados múltiples factores de crecimiento como TGF-beta (factor de crecimiento transformante beta), FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), EGF (factor de crecimiento epidérmico), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) o IGF (factor de crecimiento insulínico) y sus respectivos receptores. Éstos pueden contribuir en la adquisición del fenotipo maligno a través un mecanismo autocrino/paracrino que estimule el crecimiento celular.

- **Ciclooxigenasa 2:** es un enzima capaz de producir prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. En el desarrollo del PCa diversos factores de crecimiento inducen una sobreexpresión de esta enzima que juega un papel importante en la progresión tumoral (Tabla 3).

La disponibilidad de modelos experimentales de CPa debería facilitar el estudio de los mecanismos genéticos y ambientales potencialmente implicados en la tumorigénesis pancreática. Sin embargo, cada uno de los modelos disponibles actualmente presenta particularidades que marcan diferencias respecto del adenocarcinoma “ductal” común<sup>10</sup>, lo que hace difícil descifrar con exactitud los mecanismos implicados.

### Ampulomas y los tumores de vesícula biliar

Los tumores periampulares o ampulomas son neoplasias que se pueden originar del páncreas, dudodeno, extremo distal de la vía biliar o de la vecindad de la ampolla de Vater. Su histología más frecuente son los adenocarcinomas de tipo intestinal que se originan como degeneración maligna de sus lesiones precursoras, los adenomas ampulares, lo que ha hecho pensar que el proceso de carcinogénesis ampular sea más parecido a la tumorigénesis colorectal según datos publicados<sup>11</sup>. En este tipo de neoplasias las mutaciones de K-RAS aparecen en un 37%<sup>12</sup> y la expresión de ciclooxigenasa-2 también es un hecho frecuente (similar a lo ocurrido en colorectal)<sup>8, 13</sup>. Alteraciones similares ocurren en la patogénesis de la vesícula biliar.

### Colangiocarcinoma

Al igual que los tumores presentados con anterioridad, el colangiocarcinoma (CC) es el resultado de una secuencia de alteraciones genéticas y epigenéticas del epitelio de los ductos biliares.

Aunque podemos encontrarnos CC que derivan de un epitelio normal, en la mayoría de ellos se produce una inflamación crónica y una colestasis con el consiguiente daño del epitelio (14). La siguiente figura resumen el mecanismo de acción en el ducto biliar (Figura 1).

Las alteraciones genéticas más frecuentemente encontradas en el colangiocarcinoma son:

- **Mutación de K-RAS:** como hemos visto en el caso de los CPa, las mutaciones de este gen dan lugar a una activación de la proliferación. A diferencia de los CPa, aquí las mutaciones más frecuentes afectan a los codones 12, 13 y 61, dando lugar, según algunos autores, a diferentes subtipos de CC<sup>15</sup>.

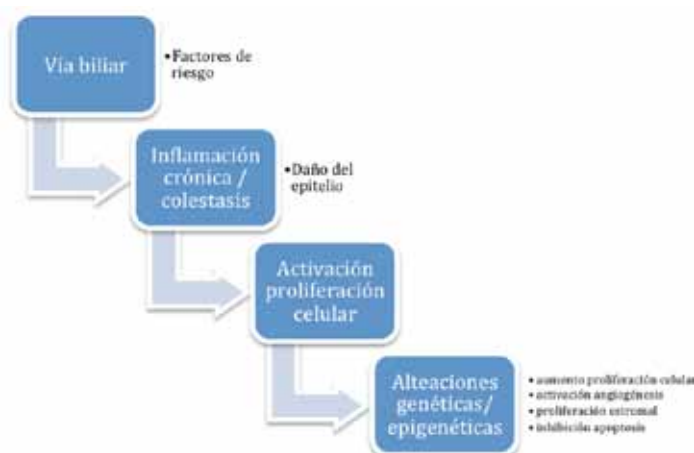


Figura 1 Carcinogénesis vía biliar.

- **Mutaciones de p53:** en los CC, en torno a un 20-80% de los casos presentan mutaciones del guardian del genoma con la consiguiente alteración del material genético.

- **Mutaciones p16INK4:** las mutaciones o deleciones de p16 son poco frecuentes en el CC.

- **Citoquinas:** una de las teorías de la carcinogénesis del CC es la producción por las células del microambiente de un conjunto de citoquinas a través de mecanismos autocrinos o paracrinos. Entre las citoquinas más importantes se encuentran IL-6, TGF-Beta, IL-8 y PDGF responsables de la regulación del ciclo de los colangiocitos<sup>16</sup>. Entre ellas, IL-6 provoca la activación de la ruta de JAK/STAT-3 que genera un mantenimiento del crecimiento tumoral.

- **C-MET/HGF:** en líneas celulares de CC se ha visto una sobreexpresión de c-MET asociado a un aumento del crecimiento e invasividad tumoral<sup>17</sup>.

Con el desarrollo de las técnicas de genotipado, recientemente se ha reportado un estudio con 109 muestras de CC resecaado donde se ha llevado a cabo un análisis masivo genómico que ha permitido diferenciar 4 subclases de CC. Este trabajo supone el primer paso hacia una clasificación molecular de los CC atendiendo a su variabilidad molecular y que permitirá el desarrollo de fármacos dirigidos frente a las dianas específicas con la consiguiente individualización de los tratamientos<sup>18</sup>.

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de neoplasias en la encrucijada bilio-pancreática son variados y en muchos casos controvertidos. Para un análisis más exhaustivo, describiremos los principales factores de riesgo en cada patología.

### Cáncer de páncreas

Dentro de los tumores pancreáticos, podemos distinguir dos grupos de factores de riesgo:

**1) Factores de riesgo no hereditarios:** dentro de este grupo nos encontramos con:

**1.1. Tabaco:** el consumo de cigarrillos es el factor de riesgo mejor establecido. Un meta-análisis publicado en el 2008 demostró que los fumadores tenían un riesgo 1.7 veces mayor que los no fumadores para desarrollar PCa<sup>19</sup>. En un estudio italiano, se estudió además la relación con el número de cigarrillos y el tiempo de consumo, objetivándose un aumento del riesgo si se incrementa el número de cigarrillos consumidos (RR=3.4 > 35 cigarrillos/día p<0.0001) y un incremento del riesgo si el tiempo de consumo era superior a 40 años (RR=2.4)<sup>20</sup>.

**1.2. Alcohol:** en consumo de alcohol es un factor de riesgo cuyo relación con el CPa es controvertida. Esta sustancia tóxica está asociada a pancreatitis crónica sobre todo en varones y en la mayoría de los casos, se asocia a un consumo de tabaco. Un

estudio prospectivo europeo publicado en 2009<sup>21</sup>, concluyó que no existía relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de CPa. Sin embargo, un grupo italiano recientemente ha publicado una relación directa entre un consumo abusivo de alcohol (más de 9 copas/día) y el desarrollo de esta neoplasia<sup>22</sup>, independientemente del consumo de tabaco o historia de pancreatitis previa. Los datos proceden del análisis de 10 estudios caso-control con más de 5585 casos de CPa y 11827 controles sanos.

**1.3. Diabetes:** es una enfermedad que está asociada al desarrollo de CPa, aunque la magnitud de esta asociación es controvertida. Los niveles elevados de glucosa o insulina se han relacionado con un mayor riesgo de CPa<sup>23</sup>. Esta relación podría ser debida a un incremento de los niveles de IGF que como ya vimos en el apartado de carcinogénesis, tiene un implicación directa. Sin embargo, los niveles séricos de IGF no se asociaron a mayor riesgo de desarrollo de CPa tras un estudio publicado por el grupo europeo<sup>24</sup>.

**1.4. Pancreatitis crónica:** la relación entre esta enfermedad y el mayor riesgo de CPa quedó establecida hace años tras el trabajo realizado por el grupo internacional de pancreatitis crónica<sup>25</sup>. En este trabajo se siguieron a 2015 pacientes con pancreatitis crónica durante una media de 7,4 años. Fueron diagnosticados 56 PCa. El riesgo acumulado de desarrollar CPa fue de 1.8% a los 10 años y 4% a los 20 años, independientemente del tipo de pancreatitis.

**1.5. Dieta:** en los últimos años se han llevado a cabo estudios que han intentado aclarar el papel de la dieta y los hábitos de vida en el desarrollo de tumores. En concreto, el grupo EPIC<sup>26</sup> presentó un estudio donde no se demostró relación alguna entre el consumo de pesado o carne y el desarrollo de CPa. Igualmente, un meta-análisis reciente ha puesto de manifiesto que no existe una relación entre el consumo de café y el desarrollo de CPa<sup>27</sup>.

**1.6. Ejercicio físico:** la actividad física se ha relacionado con una disminución de los niveles de glucosa y menor resistencia a la insulina postulándose el posible efecto protector del ejercicio físico ante el desarrollo de CPa. Un meta-análisis recientemente publicado<sup>28</sup> pone de manifiesto que una actividad moderada puede ser un factor protector para reducir el riesgo de CPa.

**2). Factores de riesgo hereditarios:** En los últimos años, se ha reconocido la importancia que tiene la predisposición genética como factor de mayor riesgo para el desarrollo de CPa. En torno a un 10% de los pacientes con CPa tendrá un familiar de primer o segundo grado con CPa<sup>29</sup>. Un pequeño porcentaje de ellos portará un síndrome hereditario conocido. Se ha observado, incluso, que cuanto mayor es el número de familiares de primer o segundo grado con CPa, mayor es el riesgo de desarrollar CPa<sup>30</sup>.

**2.1. Mutaciones BRCA1 o BRCA2:** un estudio realizado en mujeres portadoras de las mutaciones en los genes BRCA demostró que éstas tenían el doble de riesgo de padecer CPa<sup>31</sup>. El grupo de la doctora Ferrone publicó en el año 2008 el estudio realizado en una cohorte de 187 judíos Ashkenazi operados de CPa<sup>32</sup>. En este grupo se demostró la presencia de mutaciones de BRCA2 en un 5.5% de los pacientes intervenidos.

**2.2. Pancreatitis hereditaria:** enfermedad autosómica dominante asociada a un elevado riesgo de CPa, en edades más precoces.

**2.3. Síndrome de Peutz-Jeghers:** enfermedad provocada por una mutación germinal del gen PRSS1. Este síndrome está asociado a un mayor riesgo de desarrollar CPa<sup>33</sup>.

**2.4. Síndrome familiar de nevus múltiples atípicos-melanoma:** es un trastorno hereditario autosómico dominante caracterizado por la aparición de múltiples nevus atípicos y múltiples melanomas y que es debido a una mutación de p16. Como ya hemos visto en el apartado anterior, la mutación p16 está relacionada con la carcinogénesis del CPa. En este síndrome nevus-melanoma, el riesgo de desarrollar CPa con una edad superior a los 70 años es del 17%<sup>34</sup>.

**2.5. Ataxia-teleangiectasia:** esta enfermedad autosómica recesiva provocada por la mutación del gen ATM está asociada a un mayor riesgo de CPa<sup>35</sup>.

**2.6. Síndrome de Lynch y poliposis adenomatosa familiar:** estas dos enfermedades están asociadas a un mayor riesgo de desarrollar CPa pero sobre todo, de poliposis adenomatosa muy relacionada con el desarrollo de tumores de vesícula biliar<sup>36</sup>.

**2.7. Grupo sanguíneo:** recientemente se ha identificado una asociación entre grupo sanguíneo y el riesgo de padecer CPa. Sin embargo, los mecanismos que pueden justificar esta asociación son desconocidos. El grupo americano de Dana-Farber llevó a cabo un estudio del genotipado ABO en 1534 casos y 1583 controles que procedían de 12 estudios controlados realizados por PanScan<sup>37</sup>. Se objetivó una tasa de incidencia (por cada 100000 habitantes/año) de CPa de 28.9, 39.9, 41.8 y 44.5 para los subtipos serológicos O, A, AB y B. El riesgo relativo de padecer CPa comparando el genotipo OO frente a los genotipos AO, AA, BO y BB fue de 1.33, 1.61, 1.45 y 2.42. por tanto, se describe un mayor riesgo de desarrollar CPa en los grupos no-O.

## Colangiocarcinomas

En la mayoría de los pacientes que desarrollan un CC, no se identifica ningún factor de riesgo asociado. Sin embargo, se han descrito varios factores que pueden estar relacionados su desarrollo.

**Colangitis esclerosante primaria:** es una enfermedad inflamatoria del árbol biliar que provoca una fibrosis y una alteración de la estructura intra y extrahepática. En casi un 50% de los casos está asociado a la colitis ulcerosa<sup>38</sup>. El riesgo de desarrollar un CC en este grupo de pacientes es de 10-15% y generalmente aparece a edades más precoces (en torno a los 30-50 años). El pronóstico es similar a los CC esporádicos<sup>39</sup>.

**Quistes en colédoco:** son dilataciones congénitas del árbol bronquial que cuando son múltiples y afectan a los conductos intrahepáticos, se denomina enfermedad de Caroli<sup>40</sup>. La presencia de estas dilataciones está asociada a un mayor riesgo de desarrollar CC y vesícula biliar, en torno a un 28% si no son tratadas. El

mecanismo etiopatogénico es desconocido aunque se cree que puede estar provocado por un aumento del reflujo biliar y de la ectasis biliar<sup>41</sup>.

**Infección por parásitos:** es la zona oriental, principalmente en Taiwan es frecuente la infección por Clonorchis y Opisthorcis, unos parásitos que anidan en la vía biliar intrahepática y generan una inflamación crónica, dando lugar a un mayor riesgo de CC<sup>42</sup>.

**Hepatitis:** enfermedad de etiología desconocida que da lugar a la aparición de cálculos de bilirrubinato cálcico o de colesterol que se acumulan en la vía biliar intrahepática. Es una patología rara en los países occidentales. Sin embargo, en el sureste asiático y en Taiwan, hasta un 50-70% de los CC resecados están asociados a esta enfermedad<sup>43</sup>.

**Cálculos en vesícula y colecistectomía:** un trabajo sueco publicado el año pasado, expuso los resultados de un estudio caso-control donde se objetivó que aquellos pacientes que presentaban cálculos vesiculares tenían 2 veces más riesgo de desarrollar CC intra o extrahepático. En los pacientes sometidos a colecistectomía, el riesgo de CC se incrementaba en los 4 años posteriores a la cirugía pero este riesgo desaparecía con un seguimiento mayor de 10 años<sup>44</sup>. La vesícula en porcelana es una manifestación infrecuente de la colecistitis crónica pero que se asocia a un mayor riesgo de carcinoma de vesícula<sup>45</sup>.

**Enfermedad crónica hepática:** la cirrosis asociada a infección o no está relacionada con un aumento del riesgo de desarrollar CC. Igualmente, la infección por el virus C o B también está relacionada con el desarrollo de CC pero el riesgo es menor que para el desarrollo de hepatocarcinoma<sup>46, 47</sup>.

**Diabetes:** al igual que ocurre en el caso de los CPa, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor riesgo de desarrollar CC según los datos reflejados del meta-análisis publicado en 2012<sup>48</sup>.

**Exposición a tóxicos:** en los años 50, se empleaba un contraste radiológico denominado Thorostast que fue retirado por su capacidad carcinogénica. Se ha demostrado que la administración de este contraste puede provocar la aparición de CC o tumores de la vesícula biliar<sup>49</sup>.

**Síndrome de Lynch:** los pacientes que padecen este síndrome hereditario tienen más riesgo de desarrollar otros tumores, no solo CPa como comentamos anteriormente, sino que tienen un riesgo incrementado de padecer CC<sup>50</sup>.

**Papilomatosis biliar:** es una alteración considerada una enfermedad premaligna dado el riesgo de desarrollo de CC, más del 85% de los casos<sup>51</sup>.

## Conclusiones

Como hemos podido extraer de los datos revisados, nos encontramos ante un grupo de neoplasias con una amplia heterogeneidad y un pronóstico ominoso. Aunque aún se desconoce



los factores etiopatogénicos de esta enfermedad, las mejoras en la biología y en las técnicas de genotipado, han permitido en los últimos años, conocer importantes alteraciones moleculares implicadas en el desarrollo tumoral. Muchas de estas alteraciones son comunes a otros tumores como el cáncer de colon lo que abre una puerta hacia un cambio en la terapéutica empleada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishasham D, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30
2. Jemal A, Bray F, Center M, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90
3. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci* 2010; 101: 579-585
4. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, et al. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Mol Carcinogenesis* 2012;51:3-13
5. Hariharan D, Saied A and Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB* 2008;10:58-62
6. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. *Ann Oncol*. 2010;21:30-36
7. Klöppel G and Longnecker DS. Hyperplastic and metaplastic changes in pancreatic ducts: nomenclature and preneoplastic potential. *Ann N.Y. Acad Sci* 1999;880:66-73
8. Koliopoulos A, Avgerinos C, Paraskeva C, et al. Molecular aspects of carcinogenesis in pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:345-356
9. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2012;107:2005-2009
10. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Cosme A, et al. Mouse models of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2012;28:1286-1294
11. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:63
12. Howe JR, Klimstra DS, Cordon-Cardo C, et al. K-ras mutation in adenomas and carcinomas of the ampulla of Vater. *Clin Cancer Res* 1997;3:129
13. Perrone G, Santini D, Zagami M, et al. COX-2 expression of ampullary carcinoma: correlation with different histocytotypes and clinicopathological parameters. *Virchows Arch* 2006;449:334
14. Fava G, Marziani M, Benedetti A, et al. Molecular pathology of biliary tract cancer. *Cancer Lett* 2007;250:155-167
15. Wattanasirichaigoon S, Tسانakhjorn U, Jesadapatarakul S. Incidence of K-RAS codon 12 mutations in cholangiocarcinoma detected by polymerase chain reaction technique. *J Med Assoc Thai* 1998;81; 316-323
16. Isomoto H, Kobayashi S, Werneburg NW, et al. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2005;42:1329-1338
17. Fava G. Molecular mechanisms of cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2010;1:12-22
18. Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology* 2012;142:1021-1031
19. Iode S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:535-545
20. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman D, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 2012;23:1880-1888
21. Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009;20:785-794
22. Lucenteforte E, Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the international Pancreatic Cancer case-control consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:374-382
23. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance and pancreatic cancer in male smokers. *Jama* 2005;294:2872-2878
24. Rohrmann S, Grote VA, Becker S, et al. Concentration of IGF-1 and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer* 2012;106:1004-1010
25. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7
26. Rohrmann S, Linseisen J, Nöthlings U, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2013;132:617-624
27. Turati F, Galeone C, Edefonti V, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:311-318
28. O'Rourke MA, Cantwell MM, Cardwell CR, et al. Can physical activity modulate pancreatic cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;126:1957-2968
29. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs C, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis from the Pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010;127:1421-1428
30. Olson SH, Kurtz R. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol* 2013;107:1-7

31. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British J Cancer* 2012;107:2005-2009
32. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;27:433-438
33. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in Familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453
34. Vasen HFA, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of development pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with specific 19 deletion of p16. *Int J Cancer* 2000;87:809-811
35. Swift M, Morrell D, Massey RB, et al. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831
36. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:958
37. Wolpin BM, Kraft P, Gros M et al. Genotype-Derived ABO blood group alleles and the risk of pancreatic cancer: data from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010;70:1015-1023
38. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing colangitis. *J Hepatol* 2002;36:321
39. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing colangitis. *J Hepatol* 2009;50:158
40. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* 1994;220:644
41. Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK. Caroli's disease: a premalignant condition? *Ann J Surg* 1983;145:41
42. Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, et al. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinomas via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *Int J Cancer* 2005;117:854
43. Kim YT, Byun JS, Kim J, et al. Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:8
44. Norddenstedt H, Mattsson F, El-Serag H et al. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *British J Cancer* 2012;106:1011-1015
45. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer world-wide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591
46. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;122:1849
47. Hsing AW, Zhang M, Rashid A, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Int J Cancer* 2008;122:1849
48. Jing W, Jin G, Zhou X, et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:24
49. Sahani D, Prasad SR, Tannabe KK, et al. Thorostrast-induced cholangiocarcinoma: case report. *Abdom Imaging* 2003;28:72
50. Mecklin JP, Järvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinomas and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1992;69:1112
51. Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:783