



## Colangiocarcinoma periférico: resultados del tratamiento quirúrgico

C. Margarita<sup>a,†</sup>, A. Escartín<sup>a</sup>, J. Bellmunt<sup>b</sup>, E. Allende<sup>c</sup> e I. Bilbao<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Oncología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

†Fallecido.

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El colangiocarcinoma periférico (CP) es un tumor hepático primario poco frecuente, que supone el 10% de las resecciones hepáticas por tumor maligno primario en nuestra experiencia.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Desde 1988 a 2004 tratamos en nuestra unidad a 29 pacientes diagnosticados de CP. Uno se trató con quimioembolización y el resto fueron intervenidos, aunque en 7 casos no se realizó hepatectomía por presencia de tumor extrahepático o invasión hepática masiva. El índice de resecabilidad fue del 75%. A 21 pacientes se les practicó una exéresis radical del CP y son los que forman el grupo de estudio.

**RESULTADOS:** La edad media de los 21 pacientes era de 60 años, entre ellos había un ligero predominio femenino, 62 eran sintomáticos y los marcadores tumorales estaban elevados en el 58%. El CP apareció en un hígado normal en 15 casos, 2 eran cirróticos y 4 presentaban hepatitis crónica. El tamaño tumoral medio fue de 7 cm (rango: 1,6-13), 3 eran múltiples, se halló invasión de los ganglios del hilio hepático en 8 casos e invasión vascular en otros 8. Se realizó hepatectomía mayor en el 90% de los casos, linfadenectomía radical del hilio hepático en 15 casos y exéresis de la vía biliar extrahepática seguida de hepaticoyeyunostomía en Y de Roux en 4 ocasiones. La mortalidad operatoria fue del 14%. El 33% de los pacientes presentó complicaciones. Fallecieron 10 pacientes (47%), 6 de ellos por recidiva tumoral. Nueve pacientes presentaron recidiva tumoral (5 hepática y 4 extrahepática). Las recidivas hepáticas se trataron con ablación por radiofrecuencia en 2 casos y 5 pacientes recibieron quimioterapia. La supervivencia mediana fue de 11 meses y la supervivencia actuarial al año, 3 y 5 años fue del 60, el 47 y el 47%, respectivamente. La supervivencia libre de enferme-

dad al año, 3 y 5 años fue del 50, el 31 y el 31%, respectivamente. La invasión linfática y el margen de resección inferior a 1 cm fueron factores de riesgo de mortalidad significativos en el estudio univariado, mientras que la invasión linfática, la satelitosis y la mala delimitación tumoral fueron factores negativos de recidiva tumoral en el estudio univariado.

**CONCLUSIÓN:** El tratamiento quirúrgico del CP mediante resección hepática radical con márgenes superiores a 1 cm en los pacientes que no presentan invasión ganglionar obtiene unos buenos resultados, con una supervivencia del 79% a los 5 años.

### PERIPHERAL CHOLANGIOPANCREATIC TUMORS: RESULTS OF SURGICAL TREATMENT

**INTRODUCTION:** Peripheral cholangiocarcinoma (PC) is an uncommon primary hepatic tumor that represents 10% of hepatic resections for primary malignant tumors in our experience.

**PATIENTS AND METHODS:** From 1988 to 2004, 29 patients with a diagnosis of PC were treated in our unit. One patient was treated with chemoembolization and the remainder underwent surgery. In 7 patients, hepatectomy was not performed due to the presence of an extrahepatic tumor or massive hepatic invasion. The resectability index was 75%. Twenty-one patients underwent radical excision of PC and comprised the study group.

**RESULTS:** The mean age was 60 years with a slight predominance of women. Sixty-two patients were symptomatic and tumor markers were elevated in 58%. PC developed in normal liver in 15 patients, in cirrhotic liver in 2 patients and in the context of chronic hepatitis in 4 patients. The mean tumoral size was 7 cm (between 1.6 and 13 cm). Multiple tumors were found in 3 patients, invasion of the hepatic hilum lymph nodes was found in 8 patients and vascular invasion was observed in a further 8 patients. Major hepatectomy was performed in 90% of the patients; radical lymphadenectomy of the hepatic hilum was performed in 15 patients and excision of the extrahepatic biliary tract follo-

Correspondencia: Dr. A. Escartín.

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Hospital General Vall d'Hebron (9.<sup>a</sup> planta).

P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Correo electrónico: aescarti@vhebron.net

Recibido el 8-7-2005; aceptado para su publicación el 11-10-2005.

wed by Roux-en-Y hepaticojejunostomy in 4 patients. Operative mortality occurred in 3 patients (14%); one cirrhotic patient died 4 days after surgery from cardiovascular causes and 2 patients died from liver failure after extensive hepatectomies that included resection of the inferior vena cava and suprahepatic veins. Complications occurred in 33% of the patients. Ten patients (47%) died. Of these, 6 died from tumoral recurrence. Tumoral recurrence occurred in 9 patients (5 hepatic and 4 extrahepatic). Hepatic recurrences were treated with radiofrequency ablation in 2 patients and chemotherapy in 5 patients. The median survival was 11 months. Actuarial survival at 1, 3 and 5 years was 60%, 47% and 47% respectively. Disease-free survival at 1, 3 and 5 years was 50%, 31% and 31% respectively. In univariate analysis, significant risk factors for mortality were lymphatic invasion and a resection margin of less than 1 cm. In multivariate analysis, negative factors for tumoral recurrence were lymphatic invasion, satellitosis, and poor tumoral delimitation.

**CONCLUSION:** Surgical treatment of PC through radical hepatic resection with margins of more than 1 cm in patients without nodal invasion provides good results with a 5-year survival of 79%.

## INTRODUCCIÓN

El colangiocarcinoma periférico (CP) o intrahepático se define como la neoplasia maligna primaria hepática originada en el epitelio de las vías biliares intrahepáticas. Es preciso diferenciarlo del colangiocarcinoma hilar, también llamado tumor de Klastkin, que se origina en las vías biliares extrahepáticas proximales al hígado y se caracteriza por ocluir totalmente el confluente biliar y producir precozmente ictericia obstructiva aun cuando el tamaño tumoral sea pequeño. El CP se origina en los conductos biliares proximales a la segunda bifurcación y alcanza un gran tamaño sin producir, generalmente, ictericia hasta fases muy avanzadas. Su presentación clínica, tratamiento y pronóstico se asemejan a los del hepatocarcinoma que aparece en un hígado normal; incluso un 5% de los casos son formas anatomo-patológicas mixtas de hepatocolangiocarcinoma. La mayoría de los CP son tumores de gran tamaño, ya que se diagnostican cuando el paciente presenta síntomas. La resección quirúrgica radical es la única opción curativa. Generalmente requieren una cirugía hepática muy agresiva para conseguir la extirpación radical<sup>1-3</sup>. El trasplante hepático en el CP irresecable obtiene unos resultados pobres, por lo que está contraindicado<sup>4,5</sup>. Los tratamientos paliativos de radioterapia y quimioterapia son poco efectivos, aunque últimamente han aparecido nuevos fármacos como la gencitabina que consiguen mejorar el porcentaje de respuestas<sup>6-8</sup>. En Estados Unidos se ha descrito un aumento de la incidencia de este tumor de un 9% anual, con un incremento de 10 veces en la mortalidad por CP desde 1973<sup>9</sup>.

Los objetivos de este trabajo son exponer nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico de estos tumores y establecer factores pronóstico de recidiva y supervivencia.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de una cohorte de casos con diagnóstico de CP recogidos en la base de datos de resecciones hepáticas de nuestra unidad, que se ha obtenido de manera prospectiva durante el período comprendido entre 1988 y 2004. En este período se realizaron en nuestra unidad 540 resecciones hepáticas, 195 por tumores malignos primarios y en 21 casos por CP, lo que corresponde al 3,8% de las hepatectomías y al 10,7% de las resecciones por tumor maligno primitivo. Durante dicho período se diagnosticó a 29 pacientes de CP. Se descartó a uno de ellos para cirugía por presentar un tumor de 7 cm en el lóbulo derecho de un hígado con cirrosis hepática e hipertensión portal. Recibió tratamiento con quimoembolización transarterial y sorprendentemente sobrevivió 3 años. Se intervino a 28 pacientes con intención curativa y en 7 no se practicó resección: en 4 por invasión extrahepática linfática o peritoneal; en uno porque presentaba cirrosis hepática que imposibilitó realizar una hepatectomía derecha, y en 2 porque tenían tumores que afectaban casi todos los segmentos o invadían todas las venas de drenaje suprahepático. En los 21 pacientes en quienes se practicó resección, ésta fue con intención curativa; solamente en un caso el estudio anatomo-patológico mostró invasión microscópica del margen de resección (índice de resecabilidad del 75%).

Se estudiaron los datos demográficos de los pacientes y la presentación clínica. Las pruebas de imagen realizadas fueron en todos los casos ecografía y tomografía axial computarizada toracoabdominal con el objetivo de estudiar la afectación tumoral intrahepática, la invasión vascular portal y suprahepática, y la afectación extrahepática abdominal en ganglios linfáticos y peritoneo. El estudio de las vías biliares se realizó en los últimos años mediante colangiorensonancia magnética (el 46% de los casos). Recientemente se indicó tomografía por emisión de positrones para el estudio de la invasión extrahepática en 2 casos. También se estudiaron la afectación pulmonar, el funcionalismo hepático, la serología vírica de los virus de la hepatitis C (VHC) y B y los marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario y CA-19.9.

Se consideraron criterios de irresecabilidad la afectación extrahepática a distancia (pulmonar, linfática y peritoneal), la afectación bilateral del parénquima que dejaba menos del 25% del hígado libre de tumor o la afectación vascular que impedía conservar unos segmentos hepáticos que permitiesen realizar la hepatectomía con seguridad. En caso de duda se indicó una laparotomía para comprobar estos criterios de irresecabilidad, ya que la única posibilidad de estos pacientes es la extirpación quirúrgica. Si existía invasión linfática hilar extirpable mediante una disección radical del hilio hepático y el tumor hepático era resecable con técnicas convencionales, se decidió proceder a la extirpación. Cuando la resección hepática era de alto riesgo y había diseminación linfática hilar, se desestimó la resección.

## Técnica quirúrgica

En primer lugar se procedió a la exploración de toda la cavidad abdominal para descartar la invasión peritoneal y de las cadenas ganglionares de drenaje hepático. Despues se realizó la ecografía intraoperatoria para comprobar la situación del tumor, los posibles nódulos satélites y también la afectación o proximidad a los elementos vasculares, en especial de la parte del hígado que quedaría después de la hepatectomía. Se efectuó siempre un estudio perioperatorio de los ganglios linfáticos del hilio hepático y frecuentemente una linfadenectomía del hilio hepático cuando estaban invadidos o existían dudas. En general estas tumорaciones eran de gran tamaño, infiltrantes, mal delimitadas y situadas en los segmentos centrales cerca del hilio hepático, vena cava inferior y venas suprahepáticas. Según predominara la afectación del lóbulo derecho o del izquierdo se realizó hepatectomía derecha ampliada a segmento I o hepatectomía izquierda ampliada a segmento I y segmentos anteriores derechos. En los casos que presentaban afectación de la vía biliar extrahepática se asoció a la hepatectomía una exérésis radical de la vía biliar extrahepática y se reconstruyó el flujo biliar mediante anastomosis del conducto hepático restante en un asa yeyunal en Y de Roux.

Se realizó el estudio histopatológico de las piezas de resección, que siempre llevó a cabo el mismo patólogo, prestando especial atención a los criterios de tamaño, delimitación, grado de diferenciación, satellitosis, invasión vascular microscópica o macroscópica, linfática, márgenes de resección, grado de necrosis e invasión de órganos vecinos.

Se recogieron las complicaciones postoperatorias, la mortalidad y sus causas y la estancia hospitalaria. El seguimiento de todos los pacientes en consulta externa se realizó cada 3 meses e incluyó pruebas de imagen y analítica con los marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario y CA-19.9. Tras la resección se realizó tratamiento adyuvante quimioterápico en 2 casos. Cuando se detectó una recidiva tumoral hepática, se valoró la posibilidad de un nuevo tratamiento quirúrgico o mediante radiofrecuencia. Los casos irresecables se remitieron al Servicio de Oncología para valorar tratamiento paliativo quimioterápico.

TABLA I. Datos demográficos y presentación clínica

N.º de pacientes	21
Edad media	60 ± 11 (rango: 39-79)
Edad > 60 años	10 (47,6%)
Sexo	
Varones	9 (42,9%)
Mujeres	12 (57,1%)
Diagnóstico en sintomáticos	13 (61,9%)
Dolor abdominal	12 (57,1%)
Diagnóstico en asintomáticos	8
Descubierto en ecografía o PI	6 (28,6%)
Alteración analítica	2 (9,5%)
Marcadores tumorales	
CEA medio	2,5 (rango: 0,7-8)
Pacientes con CEA normal	90%
CA-19.9 medio	132 ± 201 (rango: 5-856)
Pacientes con CA-19.9 normal	8 (42,1%)
Hígado normal	15
Hepatitis crónica	4
Enólica	1
VHC	2
Indeterminado	1
Cirrosis	2 (enólica, enólica + VHC)

PI: pruebas de imagen; CEA: antígeno carcinoembriionario; VHC: virus de la hepatitis C.

TABLA II. Cirugía hepática y complicaciones postoperatorias

Hepatectomía mayor	19 (90,5%)
Derecha	3 (14,3%)
Derecha ampliada	6 (28,6%)
Izquierda	4 (19%)
Izquierda ampliada	5 (23,8%)
Central	1 (4,8%)
Hepatectomía menor	2 (9,5%)
Segmentectomía	2 (9,5%)
Pinzamiento hiliar	11 (52,4%)
Duración media (min)	20 ± 17
Necesidad de transfusión	11 (52,4%)
Media de unidades de concentrados de hematíes	1,5 ± 2,1
Duración de la intervención (h)	3,6 ± 1,5
Mortalidad postoperatoria	3 (14,3%)
Estancia postoperatoria media (días)	10,3 ± 5 (rango: 4-25)
Complicaciones	7 (33,3%)
Reintervenciones	1 (4,8%), por hemoperitoneo

Se realizó un análisis de la recidiva tumoral, su localización y tratamiento, y se calculó la supervivencia actuarial libre de enfermedad. Se analizaron la supervivencia de los pacientes, las causas de mortalidad y los factores de riesgo de mortalidad y de recidiva tumoral.

### Análisis estadístico

El análisis de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, empleando el test de rangos logarítmicos para comparar supervivencias entre grupos. La comparación de las variables cualitativas se realizó con la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, y la de las variables cuantitativas con la prueba de la t de Student. Para el análisis multivariado se utilizó el método de regresión logística de Cox. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Datos demográficos, presentación clínica y diagnóstico

La edad media de los pacientes fue de 60 años y entre ellos predominaban las mujeres. Seis (28,6%) presentaban hepatopatía crónica: 2 cirrosis hepática y 4 hepatitis crónica activa (tabla I). La mayoría presentaba síntomas. La clínica predominante fue el dolor en el hipocondrio

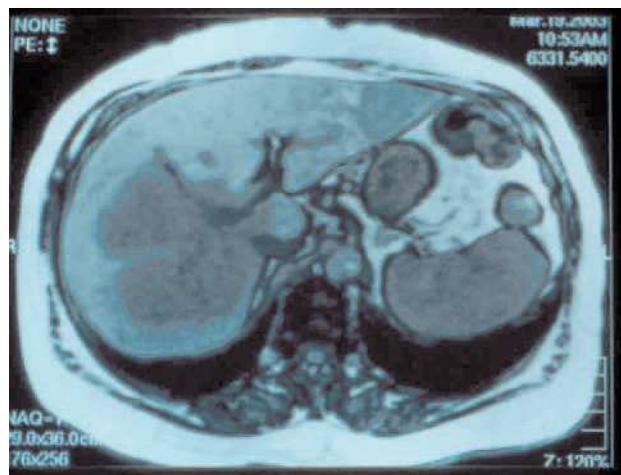


Fig. 1. Resonancia magnética del caso 1: mujer de 72 años con gran tumoreación que afecta a casi todo el lóbulo derecho y segmento I.



Fig. 2. Caso 1: hepatectomía derecha ampliada a segmento I (cara inferior de la pieza operatoria).

derecho, que presentó la mitad de los pacientes. En 8 casos asintomáticos el tumor se diagnosticó por una alteración en la analítica hepática o como hallazgo en una ecografía abdominal realizada por otra indicación. Los marcadores tumorales fueron normales en el 42% de los casos. En 3 pacientes se establecieron diagnósticos erróneos de hemangioma o de tumor benigno, lo cual retrasó el tratamiento.

### Tratamiento quirúrgico

Al tratarse de tumores de gran tamaño la resección hepática que se practicó fue una hepatectomía mayor en el 90% de los casos (figs. 1 y 2), siendo 11 (52%) hepatectomías mayores ampliadas (tabla II). En el caso de tumores múltiples se combinó la hepatectomía ampliada izquierda con la tumorectomía en el segmento lateral derecho restante. En un caso de trisegmentectomía izquierda fue necesaria la resección parcial y reanastomosis de la vena suprahepática derecha, y en otro caso el tumor

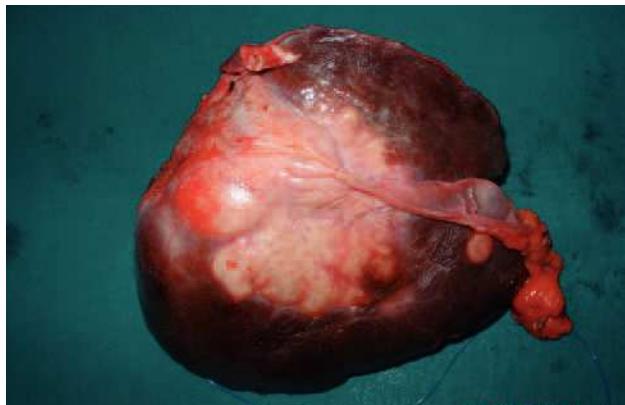


Fig. 3. Resonancia magnética del caso 2: mujer de 41 años con gran tumoración que afecta al lóbulo izquierdo hepático y se extiende a segmentos anteriores derechos.

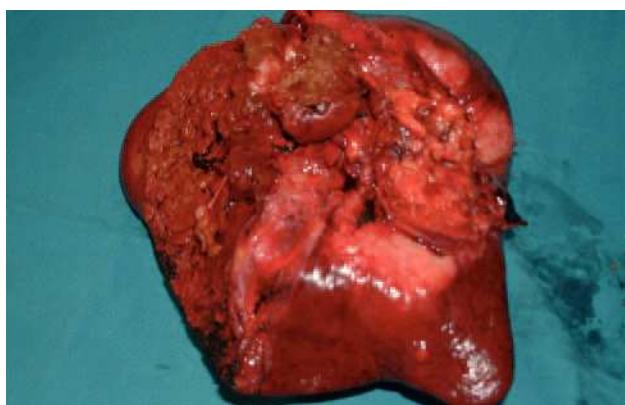


Fig. 4. Pieza operatoria del caso 2: hepatectomía izquierda ampliada a segmentos V-VIII y tumorectomía en segmento VI.

afectaba a la vena cava inferior retrohepática y obligó a un clampaje y resección parcial de dicha vena, junto a la hepatectomía derecha ampliada a segmento I y resección de la vía biliar con anastomosis del conducto hepático izquierdo al yeyuno. Estos 2 pacientes fallecieron como consecuencia de una insuficiencia hepática. En el 71,4% de los casos se asoció a la hepatectomía una linfadenectomía radical del hilio hepático, y en 4 se resecó la vía biliar extrahepática con reconstrucción mediante la anastomosis del conducto hepático derecho o izquierdo a un asa intestinal en Y de Roux. A un paciente con trombopenia autoinmunitaria por el VHC se le realizó una esplenectomía junto a la hepatectomía. El primer firmante del trabajo realizó 19 de las 21 intervenciones.

#### Mortalidad y complicaciones

La mortalidad postoperatoria fue de 3 casos (14,3%). Un paciente cirrótico al que se practicó una hepatectomía derecha falleció por shock cardiogénico el cuarto día del postoperatorio, y los 2 pacientes ya descritos fallecieron por insuficiencia hepática, renal y fallo multiorgánico a

los 14 y 25 días de la intervención, respectivamente. La estancia postoperatoria media fue de 10 días y el 33% presentó complicaciones, entre las que destacaron sola reoperación por hemoperitoneo y 3 bilirragias autolimitadas. Un paciente requirió drenaje percutáneo de una colección biliar subhepática. Dos pacientes reingresaron poco después del alta, uno por presentar un episodio de colangitis y otro por insuficiencia hepática caracterizada por ascitis e ictericia; ambos se recuperaron con tratamiento médico.

#### Tratamientos complementarios

Solamente en un caso se realizó tratamiento quimioterápico neoadyuvante antes de la resección. Se trataba de una paciente de 39 años diagnosticada de un CP de 12 cm multicéntrico, con afectación de las venas suprahepáticas y considerado irresecable en otra unidad de cirugía hepática. La paciente recibió quimioterapia con oxaliplatino y gencitabina, y después con una pauta de altas dosis de gencitabina quincenal. Se consiguió una respuesta parcial, con disminución del tamaño tumoral a 8 cm, y fue intervenida con éxito un año después del diagnóstico (figs. 3 y 4). Esta paciente y otro enfermo con un tumor con invasión vascular y linfática fueron los únicos que recibieron quimioterapia adyuvante tras la resección.

#### Estudio anatomicopatológico

El tamaño tumoral medio ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $7,1 \pm 3$  cm. La mayoría eran tumores avanzados de tamaño superior a 5 cm (16 casos; 76%) y 5 median más de 10 cm. Tres casos presentaban tumores múltiples y el 19% nódulos satélites. Solamente 5 eran tumores bien diferenciados. El 38% tenía invasión tumoral de los ganglios linfáticos del hilio hepático y en un caso también del territorio de la arteria coronaria estomáquica. En 8 casos había invasión vascular, que era macroscópica en 3 y microscópica en 5. Se consiguieron unos márgenes libres de tumor en la pieza de resección superiores a 1 cm en el 68% de los casos; en un solo caso existía invasión microscópica del borde de resección. En 2 casos había invasión del diafragma y en otros 2 de la glándula suprarrenal.

#### Recidiva tumoral y su tratamiento

Presentaron recidiva tumoral 9 pacientes (43%), con una mediana de tiempo después de la resección de 8 meses (rango: 1-17 meses). Cinco presentaron recidiva hepática y 4 extrahepática en pulmón (n = 1), huesos (n = 1) y linfáticos (n = 2). La recidiva ganglionar en hilio hepático produjo ictericia obstructiva en 2 casos que requirieron drenaje por vía endoscópica (n = 1) o transparietohepática (n = 1).

Se realizó tratamiento de la recidiva hepática con aplicación de radiofrecuencia en 2 casos. Una paciente con re-

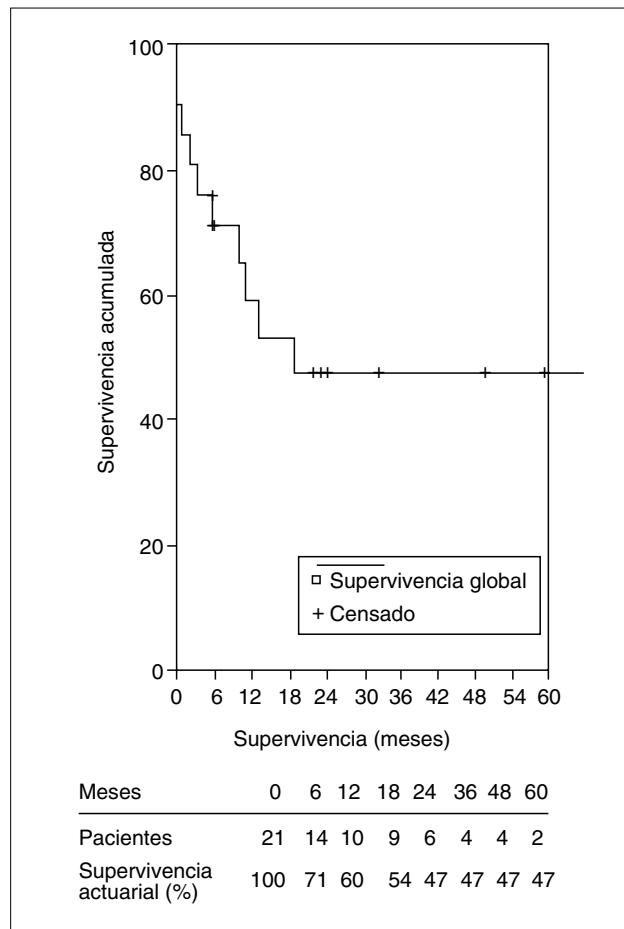


Fig. 5. Supervivencia actuarial de los pacientes resecados.

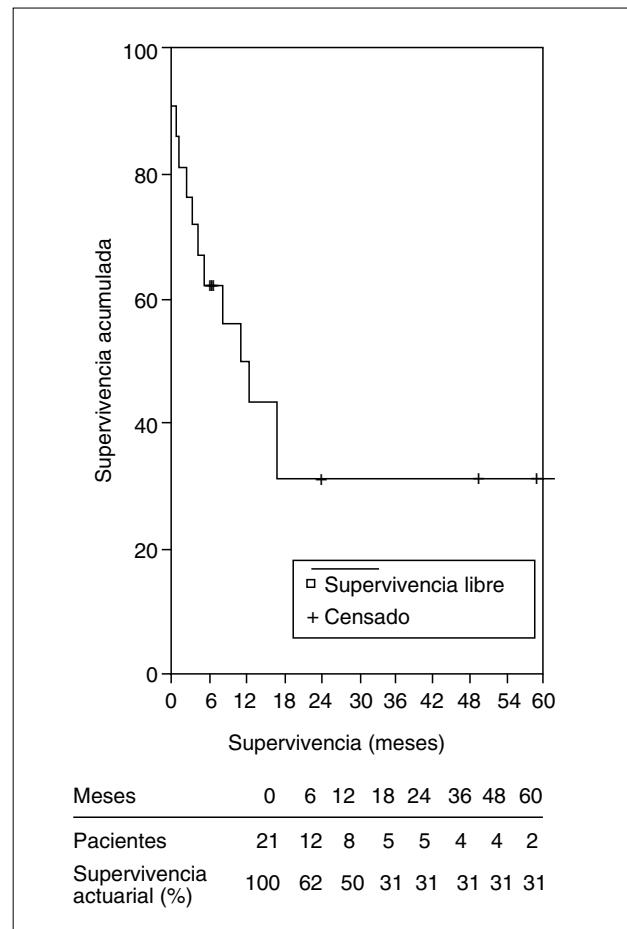


Fig. 6. Supervivencia actuarial libre de enfermedad.

cidiva tumoral de 6 cm presentó, después del tratamiento con radiofrecuencia por laparotomía, insuficiencia hepática con ascitis y sepsis, y falleció durante el postoperatorio. El segundo paciente con una recidiva tumoral pequeña, de 1,5 cm, recibió tratamiento con radiofrecuencia percutánea y un año después de este procedimiento seguía vivo sin recidiva. Un paciente con recidiva ganglionar peripancreática fue tratado con radioquimioterapia y seguía vivo 6 meses después. Tres pacientes recibieron quimioterapia con oxaliplatin y 5-flourouracilo y/o gentitabina.

De los 9 pacientes con recidiva, 6 fallecieron, con una mediana de supervivencia después de la recidiva de  $6,6 \pm 4$  meses, mientras que 3 pacientes seguían vivos después del tratamiento de la recidiva, con un seguimiento medio después de ésta de 5 meses.

#### Supervivencia de los pacientes

La mediana de seguimiento de los 21 pacientes a quienes se practicó resección fue de 10,8 meses y la media de  $25,5 \pm 38,1$  meses (rango: 1-164 meses). La mortalidad fue de 10 pacientes: 3 en el postoperatorio y 7 en el se-

guimiento, todos éstos por recidiva tumoral, menos un paciente que falleció a los 3 meses por complicaciones de un tratamiento de esclerosis endoscópica de una úlcera duodenal hemorrágica que presentó un abdomen agudo y descompensación hepática. En la laparotomía se halló ascitis infectada por perforación en la zona ulcerosa. La mediana de supervivencia fue de 10,8 meses y la supervivencia actuarial al año, 3 y 5 años fue del 60, el 47 y el 47%, respectivamente. Ocho pacientes siguen vivos sin recidiva, mientras que la supervivencia actuarial libre de enfermedad al año, 3 y 5 años fue del 50, el 31 y el 31%, respectivamente (figs. 5 y 6).

#### Factores de riesgo de mortalidad (tabla III)

En el estudio de los factores de riesgo de mortalidad se incluyó a todos los pacientes intervenidos. La invasión linfática y el margen inferior a 1 cm fueron factores de riesgo de peor supervivencia, alcanzando diferencias significativas en el estudio univariado, mientras que la presencia de síntomas casi alcanzó la significación. En el estudio multivariado ningún factor alcanzó un nivel de significación estadística (figs. 7 y 8). La edad, el tamañ

TABLA III. Colangiocarcinoma intrahepático: factores de riesgo de mortalidad

Factor	N	Supervivencia (meses)		Supervivencia actuarial (%)			p	
		Mediana	Media ± DE	1 año	2 años	5 años	Univariado <sup>a</sup>	Multivariado <sup>b</sup>
Edad (años)							0,9	
> 60	10	11	16,3 ± 15	66	40	40		
< 60	11	11	33,9 ± 50	52	52	52		
Sexo							0,9	
Varón	9	10	24,0 ± 28	53	53	53		
Mujer	12	12	26,7 ± 45	66	40	40		
Síntomas							0,06	
No	8	20	27,3 ± 25	100	60	60		
Sí	13	6	24,4 ± 45	36	36	36		
CA-19,9 (U/ml)							0,7	
< 37	8	12	24,5 ± 29	71	51	51		
> 37	11	13	29,5 ± 47	62	50	50		
Tamaño (cm)							0,2	
< 5	5	13	24,5 ± 29	100	67	67		
> 5	16	10	29,5 ± 47	48	40	40		
Tamaño (cm)							0,4	
< 10	16	16	30,5 ± 43	67	50	50		
> 10	5	6	9,6 ± 9	33	33	0		
Diferenciación							0,1	
Buena	5	32	38,0 ± 31	100	75	75		
Moderada	16	8	21,6 ± 40	46	37	37		
Delimitación							0,2	
Buena	10	18	36,5 ± 51	78	63	63		
Mala	11	10	15,6 ± 17	42	30	30		
Satelítosis							0,1	
No	17	13	29,5 ± 41	68	52	52		
Sí	4	5	8,5 ± 10	25	25	0		
Invasión linfática							0,01	0,07
No	13	22	32,8 ± 45	83	71	71		
Sí	8	8	13,7 ± 19	25	12	12		
Invasión vascular							0,1	
No	13	11	32,5 ± 46	65	65	65		
Sí	8	9	14,3 ± 16	50	21	21		
Margen > 1 cm							0,005	0,06
No	7	3	4,1 ± 4	0	0	0		
Sí	14	23	36,2 ± 43	78	60	60		

DE: desviación estándar.

<sup>a</sup>Método de Kaplan-Meier.<sup>b</sup>Regresión de Cox.

tumoral y la invasión vascular no influyeron en la supervivencia.

#### Factores de riesgo de recidiva tumoral (tabla IV)

Se estudió a los 18 pacientes que sobrevivieron a la cirugía. En el estudio univariado los factores de recidiva tumoral que alcanzaron significación estadística fueron la invasión linfática, la mala delimitación del tumor y la satelítosis. La edad, el sexo, la elevación del CA-19,9, la invasión vascular y el tamaño no influyeron en la recidiva. Ningún paciente con margen de resección inferior a 1 cm sobrevivió al año de la intervención, pero este parámetro, debido al escaso número de pacientes, no alcanzó la significación estadística. En el estudio multivariado ningún factor alcanzó la significación.

#### DISCUSIÓN

El CP es el segundo tumor maligno primario del hígado después del hepatocarcinoma. Es un tumor poco frecuente, aunque parece que su incidencia está aumentando en las últimas décadas<sup>9</sup>. Aparece en la gran mayoría de los

casos en un hígado normal y no tiene una predilección de sexo, aunque afecta más a las mujeres. Se diferencia, por tanto, del hepatocarcinoma, que aparece en un 80% de los casos en hígados patológicos, sobre todo cirróticos, y afecta predominantemente al sexo masculino. Existe formas mixtas de hepatocolangiocarcinoma, pero las características clínicas y de comportamiento tumoral son más parecidas al CP<sup>10</sup>. En el mundo occidental la mayoría de CP se presentan en un hígado normal sin ningún antecedente patológico hepático o de las vías biliares. Sin embargo, un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos identificó otros factores de riesgo como la cirrosis, la infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana, la diabetes y la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>11</sup>. El diagnóstico precoz es difícil y por lo general se diagnostica tarde, cuando el paciente presenta síntomas, sobre todo dolor. El diagnóstico por la imagen del CP en la resonancia magnética se basa en el hallazgo de una masa hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 con hipodensidad central. El refuerzo periférico en las imágenes dinámicas es característico. También se acompaña a veces de dilatación segmentaria de las vías biliares<sup>12,13</sup>. Últimamente la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) para la

TABLA IV. Colangiopapiloma intrahepático: factores de riesgo de recidiva tumoral

Factor	N	Supervivencia libre de enfermedad (meses)		Supervivencia actuarial libre de enfermedad (%)			P	
		Mediana	Media ± DE	1 año	2 años	5 años	Univariado <sup>a</sup>	Multivariado <sup>b</sup>
Edad (años)							0,8	
< 60 años	9	13	38,5 ± 55	65	39	39		
> 60 años	9	8	14,3 ± 15	60	40	40		
Sexo							0,9	
Varón	7	17	26,4 ± 30	70	35	35		
Mujer	11	8	26,4 ± 47	58	43	43		
Síntomas							0,7	
No	8	12	23,8 ± 27	71	36	36		
Sí	10	5	28,5 ± 51	56	42	42		
CA-19,9 (U/ml)							0,05	
< 37	7	11	25,4 ± 31	82	55	55		
> 37	9	17	32,4 ± 52	65	39	39		
Tamaño (cm)							0,6	
< 5	5	8	23,4 ± 32	75	37	37		
> 5	13	11	27,6 ± 45	58	39	39		
Tamaño (cm)							0,1	
< 10	13	13	33,7 ± 46	74	43	43		
> 10	5	5	7,6 ± 9	33	33	0		
Diferenciación							0,3	
Buena	5	17	33,9 ± 33	78	52	52		
Moderada	13	6	23,5 ± 44	57	34	34		
Delimitación							0,04	0,8
Buena	8	18	43,7 ± 55	86	69	69		
Mala	10	6	12,6 ± 17	44	15	15		
Satélisis							0,05	0,1
No	14	12	32,3 ± 45	68	49	49		
Sí	4	3	5,9 ± 7	43	0	0		
Invasión linfática							0,01	0,1
No	11	17	35,4 ± 48	89	51	51		
Sí	7	4	12,2 ± 21	23	23	23		
Invasión vascular							0,3	
No	12	9	32,0 ± 48	71	48	48		
Sí	6	10	15,2 ± 17	45	23	23		
Margen > 1 cm							0,2	
No	5	5	4,2 ± 2	0	0	0		
Sí	13	17	35,0 ± 46	68	42	42		

DE: desviación estándar.

<sup>a</sup>Método de Kaplan-Meier.<sup>b</sup>Regresión de Cox.

estadificación del CP permite identificar con mayor seguridad la enfermedad hepática y sobre todo la extrahepática, que puede contraindicar la cirugía de exéresis. Kim et al<sup>14</sup> diagnosticaron enfermedad extrahepática no identificada en 4 de 11 casos de CP. La resecabilidad en nuestra serie es del 75%, similar a otras experiencias. La afectación hepática masiva no detectada en los estudios de imagen previos debido a satélisis y la invasión ganglionar a distancia y de los vasos del hilio hepático o del parénquima pancreático fueron las causas de irresecabilidad.

La cirugía de exéresis hepática es el único tratamiento potencialmente curativo<sup>15-17</sup>. Por tanto, todos los pacientes que no presenten metástasis a distancia o afectación linfática masiva deben ser valorados por un cirujano hepático experto antes de descartarse la única opción curativa. Estos tumores de gran tamaño y situación central requieren para su extirpación radical una cirugía hepática mayor de gran envergadura. En nuestra experiencia la mitad de las hepatectomías fueron resecciones mayores ampliadas, que incluían la resección de todo un lóbulo derecho o izquierdo, los segmentos anteriores del lóbulo caudado o segmento I, la disección de la vena cava inferior y a veces su resección parcial. La disección radical del hilio hepático es obligada en la mayoría de los casos por la frecuen-

cia de la invasión ganglionar. Sin embargo, el punto clave de estas resecciones son las venas suprahepáticas que están invadidas o muy cerca del tumor. En ocasiones la única vena suprahepática libre debe resecarse y reimplantarse. El estudio preoperatorio anatomo-patológico de los ganglios del hilio hepático es muy importante antes de decidir la realización de una exéresis ampliada hepática de riesgo, ya que la invasión linfática es un factor que incide muy negativamente en la supervivencia de los pacientes y el beneficio que se obtiene con una resección hepática comprometida es casi nulo<sup>18</sup>.

Los factores que influyen en la supervivencia son la invasión linfática y la radicalidad de la exéresis; es decir, cuando es posible conseguir más de 1 cm de margen de seguridad, los resultados son significativamente mejores (un 60% de supervivencia a los 5 años), lo que vuelve a demostrar la importancia de la cirugía radical con buenos márgenes como un factor determinante del resultado<sup>18-21</sup>. Por tanto, en los pacientes sin invasión linfática en los que conseguimos un margen de más de 1 cm la mediana de supervivencia es de 24 meses y la supervivencia a los 5 años, muy buena, del 79%.

El alto porcentaje de recidiva tumoral tras la resección obliga a valorar el papel de la quimioterapia adyuvante<sup>22</sup>.

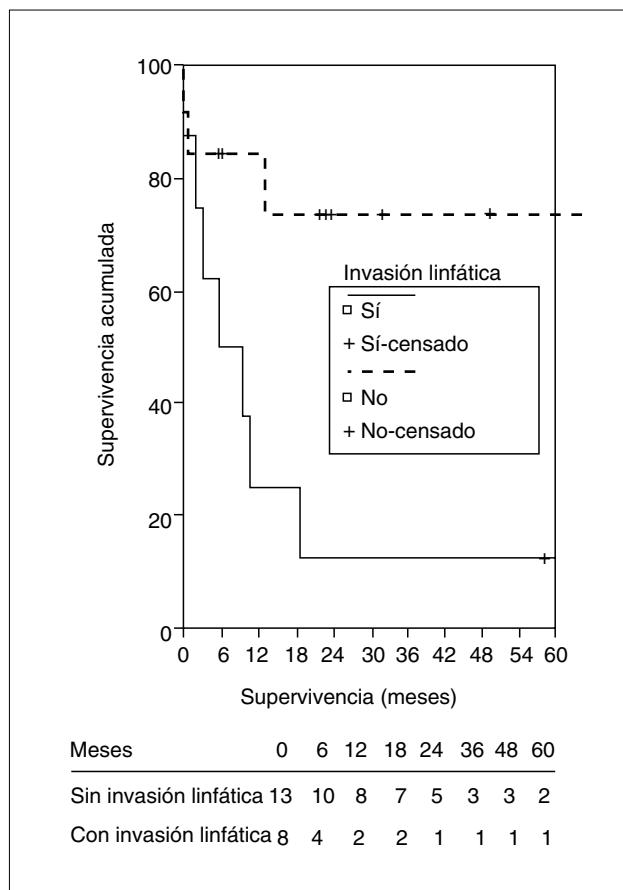


Fig. 7. Supervivencia actuarial de los pacientes según la presencia de invasión linfática.

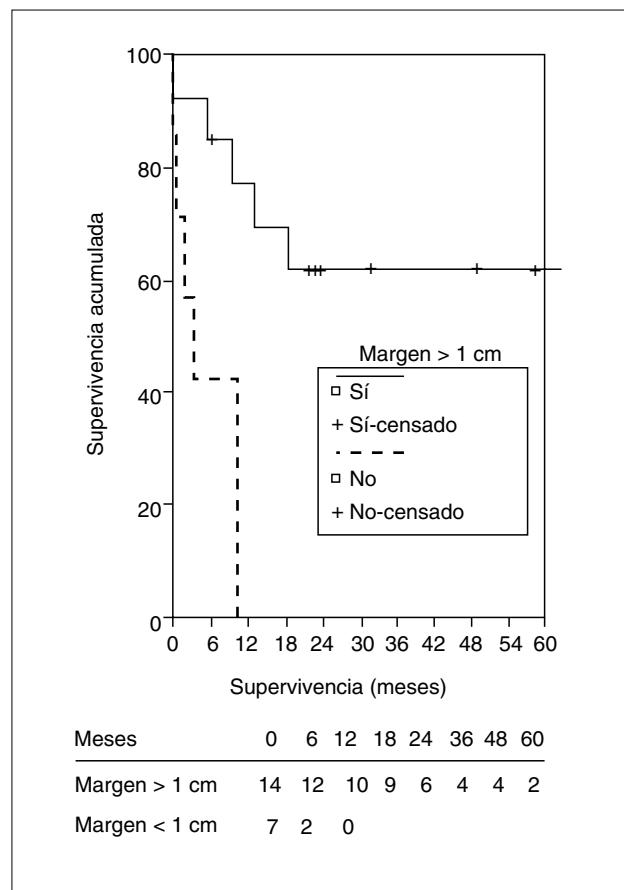


Fig. 8. Supervivencia actuarial de los pacientes según el margen de resección.

TABLA V. Experiencia en países occidentales

Autor, año	N	Resecados	Mortalidad operatoria	Supervivencia				Factores de riesgo de mortalidad
				Mediana (meses)	1 año	3 años	5 años	
Cherqui et al <sup>17</sup> , 1995	14		7%	14			32%	
Berdah et al <sup>23</sup> , 1996	17		11%	15	40%	32%		
Madariaga et al <sup>24</sup> , 1998	34		6%	19	67%	40%	35%	Margen, múltiples
Roayaie et al <sup>16</sup> , 1998	16	61,5%	12,5%	42	87%	66%	44%	Margen
El Rassi et al <sup>26</sup> , 1999	19	90%	5%	18	83%	16%		Número, vascular, margen, bilobular
Valverde et al <sup>25</sup> , 1999	30			28	86%	22%		Satélites, ganglios
Weimann et al <sup>27</sup> , 2000	95		5%	17,7	64%		21%	Ganglios
Weber et al <sup>28</sup> , 2001	33	62%		37,4	81%	55%	31%	Margen, número, invasión vascular
Lang et al <sup>15</sup> , 2005	27	54%			69%	55%		Margen, vascular
Puhalla et al <sup>29</sup> , 2005	31		6,4%					Ganglios, margen, número
Margarit et al, 2005	21	75%	14,3%	11	60%	47%	47%	Ganglios, margen

Las nuevas combinaciones basadas en la gencitabina, oxaliplatin y doxorrubicina han demostrado que aumentan el porcentaje de respuestas en los tumores avanzados irresecables y alargan la supervivencia en algunos casos<sup>6-8</sup>. Quizá debería plantearse el tratamiento adyuvante tras la resección en los casos que tienen factores de riesgo de recidiva, como invasión linfática y vascular, márgenes insuficientes o tumores con satélites. El tratamiento neoadyuvante con estos quimioterapéuticos también podría tener un papel en los casos irresecables de entrada por el gran

tamaño tumoral. Nuestra experiencia en un caso nos permitió resecar posteriormente el tumor después de la reducción del tamaño tumoral.

El tratamiento de las recidivas hepáticas se basa por lo general en valorar la realización de una nueva resección, que es difícilmente factible después de estas grandes hepatectomías ampliadas; normalmente tendremos que recurrir a los tratamientos ablativos con radiofrecuencia, ya sea por vía percutánea o intraoperatoria si se ha intentado resecar quirúrgicamente el tumor o éste está localizado en

zonas inaccesibles al acceso percutáneo. El tratamiento paliativo con quimioterapia de la recidiva hepática o a distancia también está indicado en los pacientes que mantienen un buen estado general y no tienen colestasis<sup>6-8</sup>. En ocasiones la recidiva se localiza en el hilio hepático y produce un cuadro de ictericia obstructiva que requiere tratamiento mediante drenaje biliar por endoscopia o transhepática.

La experiencia en los países occidentales, donde no existe la infestación por parásitos y la hepatolitiasis es excepcional, es escasa y se han publicado series con un escaso número de pacientes (tabla V)<sup>15-17,23-29</sup>. La nuestra es la más importante publicada en nuestro país y comparable a las más importantes del mundo occidental. En la gran mayoría las conclusiones son similares: se trata de tumores avanzados, el índice de resecabilidad oscila entre el 51 y el 90%, y las resecciones radicales R0 con márgenes libres suficientes no se consiguen en todos los casos debido a la situación y tamaño de los tumores. La mortalidad operatoria oscila entre el 3 y el 16%. Los factores de riesgo que influyen en la mortalidad son la invasión ganglionar y la ausencia de márgenes de seguridad, mientras que la invasión vascular, la presencia de satélites y los tumores múltiples son otros factores negativos.

En conclusión, el tratamiento quirúrgico radical, con márgenes superiores a 1 cm, de los CP que no presentan invasión linfática obtiene una buena supervivencia y altas posibilidades de curación, aun cuando se trate de tumores de gran tamaño.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kokudo N, Makuuchi M. Extent of resection and outcome after curative resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11:969-83.
- Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Sem Liver Dis*. 2004;24:189-99.
- Pichlmayr R, Lamesch P, Weimann A, Tusch G, Ringe B. Surgical treatment of cholangiocellular carcinoma. *World J Surg*. 1995;19:83-8.
- Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Consensus document on indications for liver transplantation 2002. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:355-75.
- Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;239:265-71.
- Kirchhoff T, Zender L, Merkesdal S, Frericks B, Malek N, Bleck J, et al. Initial experience from a combination of systemic and regional chemotherapy in the treatment of patients with nonresectable cholangiocellular carcinoma in the liver. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1091-5.
- Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, Burgart L, Cera PJ, Flynn PJ, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group Phase II Trial. *Cancer*. 2005;103:111-8.
- Lee MA, Woo IS, Kang JH, Hong YS, Lee KS. Epirubicin, cisplatin, and protracted infusion of 5-FU (ECF) in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:346-50.
- Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol*. 2004;40:472-7.
- Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical and prognostic factors. *Cancer*. 2002;94:2040-6.
- Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005;128:620-6.
- Valls C, Guma A, Puig I, Sánchez A, Andía E, Serrano T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging*. 2000;25:490-6.
- Zhang Y, Uchida M, Abe T, Nishimura H, Hayabuchi N, Nakashima Y. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:670-7.
- Kim YJ, Yun M, Lee WJ, Kim KS, Lee JD. Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1467-72.
- Lang H, Sotiropoulos GC, Fruhauf NR, Domland M, Paul A, Kind EM, et al. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann Surg*. 2005;241:134-43.
- Roayaie S, Guarner JV, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TM, et al. Aggressive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of outcome. *J Am Coll Surg*. 1998;187:365-72.
- Cherqui D, Tantawi B, Alon R, Piedbois P, Rahmouni A, Dhumeaux D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: results of aggressive surgical treatment. *Arch Surg*. 1995;130:1073-8.
- Shirabe K, Shimada M, Tsujita E, Aishima S, Maehara S, Tanaka S, et al. Prognostic factors in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma with special reference to angiogenesis. *Am J Surg*. 2004;187:538-42.
- Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, et al. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg*. 2002;89:1525-31.
- Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Okamoto K, Kurachi K, Tsuchiya Y, et al. Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2002;26:687-93.
- Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, et al. Prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection: univariate and multivariate analysis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:311-6.
- Kelley ST, Bloomston M, Serafini F, Carey LC, Karl RC, Zervos E, et al. Cholangiocarcinoma: advocate an aggressive operative approach with adjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2004;70:743-8.
- Berdah SV, Delpero JR, García S, Hardwigsen J, Le Treut YP. Western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 1998;83:1517-21.
- Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg*. 1998;227:70-9.
- Valverde A, Bonhomme N, Farges O, Sauvanet A, Flejou JF, Belghiti J. Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a Western experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999;6:122-7.
- El Rassi ZE, Paternsky C, Scoazec JY, Henry L, Lombard-Bonlas C, Maddern G. Peripheral cholangiocarcinoma: presentation, diagnosis, pathology and management. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:375-80.
- Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ, Lang H, Flemming P, Hustedt C, et al. Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87:1182-7.
- Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH. Intrahepatic cholangiocarcinoma: respectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2001;193:384-91.
- Puhalla H, Schuell B, Pokorny H, Kornek GV, Scheithauer W, Gruenberger T. Treatment and outcome of intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2005;189:173-7.