

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título del Trabajo de Fin de Grado: EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL COLANGIOCARCINOMA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Autora: Valdivia Villodre, Cristina.

Tutor: Ramia Ángel, José Manuel

Co-tutora: Melgar Requena, Paola

Departamento y área: Departamento de Patología y Cirugía, área de Cirugía.

Curso académico: 2022-2023

Convocatoria de junio.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL COLANGIOCARCINOMA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

ÍNDICE

| | | |
|----|---|----|
| 1. | RESUMEN..... | 2 |
| 2. | INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS..... | 5 |
| 3. | MATERIAL Y MÉTODOS..... | 11 |
| 4. | RESULTADOS..... | 13 |
| 5. | DISCUSIÓN..... | 24 |
| 6. | CONCLUSIONES..... | 27 |
| 7. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 28 |
| 8. | ANEXO..... | 30 |



1. RESUMEN

Introducción: el colangiocarcinoma (CCA) representa a un grupo de tumores epiteliales malignos agresivos, asociados a un diagnóstico tardío y un pronóstico desfavorable. Este grupo de tumores puede estar localizado en la vía biliar intrahepática y extrahepática, lo cual implica la realización de diferentes técnicas quirúrgicas según su localización.

Objetivo: valorar si la supervivencia y los resultados de los pacientes intervenidos de colangiocarcinoma en el Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario Dr. Balmis. se ven modificados según la localización.

Métodos: se realiza un estudio observacional de tipo descriptivo mediante una revisión retrospectiva de la base de datos del servicio y se comparan los factores relacionados con la supervivencia.

Resultados: Hemos estudiado 52 pacientes intervenidos de CCA. La mediana de edad fue 68 años, con 34 varones (65,4%). La mediana del Charlson fue 6,0 (5-7). Según la localización: 23 casos fueron CCA intrahepáticos (CCI) (44,3%), 12 hiliares (23,1%), 7 en VB extrahepática (13,5%) y 10 en VB intrapancreática (19,2%). En cuanto a la clínica, 14 estaban asintomáticos al diagnóstico, mayoritariamente CCI (12/14) ($p < 0.05$). La ictericia fue excepcional en el CCI y osciló entre el 66.6-90% en las otras localizaciones ($p < 0.05$). Ningún paciente con CCI se realizó drenaje biliar preoperatorio, y entre el 28.6-80% en otras localizaciones. Las complicaciones mayores oscilaron entre 21.7% y 60% según localización. Doce pacientes reingresaron antes de los 90 días del alta (23.1%). El estadio fue T1 en 10 pacientes (19,2%), T2 36 pacientes (69,2%), T3 cinco (9,6%) y T4 uno (1,9%). Actualmente, solo el 42,3% siguen vivos. La mediana de supervivencia fue de 26 ± 6 meses (IC95% 15 – 38 meses). La supervivencia en el grupo de los pacientes

con complicación mayor fue de 13 ± 15 meses (IC al 95% 0–42 meses), inferior a la del grupo que no tuvo complicaciones mayores que fue de 26 ± 5 meses (IC 95% 16–36 meses), sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa (Log Rank $p=0.165$). Si estratificamos a los pacientes en función de la localización tampoco se observan diferencias significativas por localización (Log Rank $p= 0.436$). La recurrencia local osciló entre el 33.3-50% y la extrarregional 10-42.9% según localización sin diferencias estadísticas.

Conclusión: En nuestra serie de CCA, no hemos hallado diferencia de supervivencia o complicaciones por localización tumoral. La supervivencia de los pacientes con complicaciones mayores es inferior a los no complicados, pero no alcanza significación estadística. Este dato es muy importante en una cirugía de alta morbilidad como es la del CCA. Estudios multicéntricos con mayor número de casos son necesarios para poder confirmar los datos obtenidos.

ABSTRACT

Introduction: Cholangiocarcinoma gathers a group of aggressive and malignant tumors united by late diagnosis and poor outcomes. Cholangiocarcinoma can be classified anatomically as intrahepatic or extrahepatic, which entails various surgical therapies according to the location of the tumor.

Objective: Assessing whether the survival and outcomes of patients operated on for cholangiocarcinoma in the General Surgery Service of the Dr. Balmis General University Hospital are modified according to the location of the tumor.

Methods: Descriptive observational study with a retrospective review of the General Surgery Hospital's database and comparing survival related factors.

Results: We have studied 52 patients that underwent surgery for CCA. The median age was 68 years, with 34 males (65,4%). The median for Charlson was 6 (5-7). According to location, 23 were intrahepatic (44,3%), twelve hilar (23,1%), seven extrahepatic biliary tract (13,5%) and ten intrapancreatic biliary tract (19,2%). As per symptoms when diagnosed, thirteen were asymptomatic, mostly CCI (12/14) ($p < 0,05$). Jaundice was exceptional in CCI while was present in 66,6-90% in other locations ($p < 0,05$). No patient with CCI underwent preoperative biliary drainage and around 28,6-80% did in other locations. Major complications were between 21,7% and 60%, according to locations. Twelve patients were readmitted before 90 days after being discharged (23,1%). Ten patients were stage T1 (19,2%), 36 were T2 (69,2%), five were T3 (9,6%) and one was T4 (1,9%). At the moment, only 42,3% are still alive. The median survival was 26 ± 6 months (IC95% 15 – 38 months). Survival in patients with major complications was 13 ± 15 months (IC al 95% 0–42 months), lower than those with no major complications 26 ± 5 months (IC 95% 16–36 months), however, it was not statistically significant (Log Rank $p = 0.165$). When stratified by location no statistically significant difference is found (Log Rank $p = 0.436$). Local recurrence was between 33,3 and 50% and extra-regional between 10-42.9% according to location, without difference by location.

Conclusion: In our CCA series, we have not found survival difference according to tumoral location or complications. Survival in patients with major complications is lower than those without complications, but it does not reach statistical significance. In such a high morbidity and mortality rate surgery this data is important. More multicenter with higher cases studies are necessary to confirm the data obtained.

KEY WORDS: Cholangiocarcinoma, survival, surgery, malignant hepatic tumor, late diagnosis.

ABREVIATURAS: Colangiocarcinoma (CCA), hepatocarcinoma (HCC), colangiocarcinoma intrahepático (CCI), colangiocarcinoma distal (CCD), colangiocarcinoma perihiliar (CCPH), función del hígado residual (FLR), trasplante hepático (TH), vía biliar (VB).

2. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Los colangiocarcinomas (CCA) son tumores malignos infrecuentes, formados a partir del epitelio de las vías biliares, pudiendo afectar a cualquier parte del tracto biliar. ⁽¹⁾

CCA es un tumor cuya incidencia y mortalidad se ha visto aumentada a nivel mundial en las últimas décadas, situándolo en el segundo tumor maligno hepático más frecuente, después del hepatocarcinoma (HCC), abarcando, aproximadamente 15% de los tumores hepáticos y el 3% de los gastrointestinales. ^{(2) (3)} La incidencia de CCA es de 1-6/100.000 habitantes por año. Esta incidencia en regiones específicas, como son Corea del Sur, China y Tailandia, es más alta (6/100.000 habitantes por año). ⁽²⁾ Su pico de incidencia está en la séptima década de vida, con un leve predominio en varones, con un ratio de 1:1.2-1.5. ^{(1) (4)}

Distinguimos tres subtipos: intrahepáticos (CCI; formado en las vías biliares del parénquima hepático), perihiliares (CCPH; región en la cual confluyen el conducto hepático derecho e izquierdo, formando el común, clásicamente conocido como "Klatskin") y distales (CCD; región que va desde la formación del colédoco hasta la desembocadura en la Ampolla de Váter en el intestino delgado). ^{(5) (6)} Son más frecuentes los CCA extrahepáticos, siendo aproximadamente el 60% CCPH y el 30% CCD, representando los CCI al 10% de CCA. Además, podemos encontrar carcinomas

hepatocelular-colangiocelular, representando a menos del 1% de los tumores hepáticos.

(6), (7)

La etiología del CCA es desconocida, pero diferentes estudios epidemiológicos han demostrado una serie de factores fuertemente asociados al desarrollo de CCA. (6) Existen factores de riesgo que, aun siendo menos frecuentes, se asocian a un mayor riesgo de CCA, y otros que, con una mayor frecuencia de aparición, suponen un menor riesgo de desarrollar CCA. (4)

Entre los factores de riesgo establecidos que podemos encontrar:

- Colangitis esclerosante primaria, con un riesgo aproximado del 36% de desarrollar CCA. Es una enfermedad autoinmune, asociada a estenosis e inflamación intrahepática y extrahepática. En estos casos, es frecuente el diagnóstico de CCA a los 24 meses del de colangitis esclerosante primaria, lo que adelanta la edad de presentación de CCA a la cuarta década de vida, frente a la incidencia general. (6)
- Quistes de la vía biliar, con un riesgo de entre 6 y 30%, debido al reflujo de enzimas pancreáticas, estasis biliar y aumento de la concentración de ácidos biliares en las vías ductales dilatadas, que puede suponer la transformación maligna con el tiempo. Es frecuente el diagnóstico a una edad más temprana.
- Hepatitis viral y cirrosis, independientemente de la causa. En Europa, encontramos que la Hepatitis C se asocia fuertemente al desarrollo del subtipo intrahepático, mientras que en Asia se asocia a la hepatitis B.
- Hepatolitiasis, con un riesgo de hasta 10% de desarrollar CCA en Asia. La transformación se asocia a la irritación prolongada provocada por litiasis, la estasis biliar y la colangitis.

- Infecciones parasitarias por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, principalmente en el Sureste de Asia, donde son comunes estas infecciones. Se asocian a un riesgo de hasta 27,9% en hombres y 16% en mujeres. Estas infecciones son menos frecuentes en Europa, y rara vez se asocian al desarrollo de CCA.⁽⁴⁾

A su vez, existen potenciales factores de riesgo, menos establecidos, como son: toxinas, enfermedad inflamatoria intestinal (tanto colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), coledocolitiasis y colangitis, diabetes, obesidad, abuso de alcohol y tabaco. ^{(8) (1)}

A nivel genómico son considerados tumores altamente heterogéneos, pero identificar las mutaciones y reordenamientos de ADN más prevalentes, es clave para llevar a cabo terapias dirigidas. Presentan mutaciones comunes los tres subtipos como son en genes: SMAD4, ARID1A y GNAS; pero asimismo encontramos mutaciones propias del intrahepático, en TP53, KRAS, IDH1/2 y BAP1, y fusiones FGFR. En extrahepáticos son más frecuentes las mutaciones en ELF3 y fusiones en PRKACA y PRKACB. Se ha establecido una menor supervivencia tras la resección quirúrgica en tumores con las mutaciones en TP53 y KRAS, comparado con los pacientes con mutaciones en IDH o sin mutaciones en estos tres genes.^(6,9,10)

A nivel histopatológico, diferenciamos entre los cilíndricos con glándulas productoras de mucina y los cuboidales, con glándulas no productoras de mucina, pero lo más frecuente es encontrar una mezcla de ambas características. ⁽²⁾

En lo referente a la clínica, en los estadios iniciales lo más frecuente es que el paciente se encuentre asintomático. El síntoma más habitual en CCPH y CCD es ictericia debido a la obstrucción de la vía biliar, siendo esta poco frecuente en CCI, y su aparición se asociaría a un estadio avanzado. Otros síntomas propios de estadios avanzados podrían

ser: dolor abdominal, náuseas o síndrome constitucional. Es debido a la poca sintomatología asociada en estadios iniciales, que el diagnóstico es tardío. Para lograr el diagnóstico, hay que basarse tanto en la clínica, como en el estudio bioquímico, radiológico e histológico, pero como no existe un patrón radiológico específico para CCA se necesita un estudio histológico o citológico para confirmar el diagnóstico. ^(9,10)

El hallazgo de CCI es incidental hasta en un 20-25% de los casos. En pacientes con cirrosis, es frecuente el diagnóstico en estadios iniciales asintomáticos, debido a las pruebas de imagen realizadas durante el seguimiento. ⁽²⁾

Las pruebas de imagen como son, la ecografía con contraste, el TC y RMN son fundamentales, interviniendo en el diagnóstico, estadiaje, seguimiento y en la evaluación de la respuesta al tratamiento. El TC es el método estándar para la evaluación preoperatoria, aportando información del tumor, la estructuras adyacentes y la posible extensión. La RMN presenta un rendimiento similar, pero puede incluir imágenes de difusión y colangiopancretografía por resonancia magnética, lo cual es imprescindible para el estadiaje de CCP. ^(2,7)

El subtipo CCI, puede ser clasificado en función de los patrones de crecimiento en: formador de masas, infiltrante periductal, intraductal, extensión superficial y en subtipos no definidos. Dado que se presenta como una masa intrahepática es fundamental diferenciarlo del HCC, lo cual es en muchas ocasiones difícil. CCI tiene una fase inicial con realce arterial en la periférica y un realce del contraste progresivo homogéneo, mientras que HCC presenta una fase arterial de hipercaptación, y un lavado en la fase venosa portal. En CCPH y CCD la colangiografía endoscópica retrógrada tiene un papel diagnóstico y terapéutico, permitiendo detectar estructuras malignas y obtener muestras para citología y FISH.

CA 19.9 es un marcador tumoral empleado en el diagnóstico. El punto de corte entre colangitis esclerosante primaria y CCI está en 129 U/mL, sin embargo, más del 30% con un valor superior a este, no presenta CCA. Valores de más de 1000 U/mL indican enfermedad avanzada, con afectación del peritoneo.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica hepática, siendo la única opción potencialmente curativa, pero queda reservada a CCI y CCPH, siendo CCD abordados como un cáncer de la cabeza de páncreas. La radiología puede subestimar la extensión, lo que conlleva que la decisión final se deba tomar en el quirófano. ⁽¹¹⁾ La resecabilidad depende de dos variables: la localización del tumor junto a su relación con la vascularización intrahepática y estructuras biliares, así como de la cantidad y calidad del parénquima residual. En CCPH el abordaje se basa en una hemihepatectomía extensa con resección de las vías biliares extrahepáticas. En CCD se basa en una pancreatoduodenectomía con resección de la vesícula y vías biliares, la cabeza del páncreas y la porción proximal del duodeno. Los predictores del pronóstico de estos son: márgenes, afectación linfática, tamaño y grado de diferenciación del tumor. ⁽⁷⁾ En CCI, puesto que suele ser un único tumor grande, se requiere también una hemihepatectomía extensa, con una tasa de resecabilidad del 18 al 70%. El beneficio de cirugía disminuye con la afectación nodal más allá del ligamento hepatoduodenal y gastrohepático, por el aumento de tasas de recurrencia. ⁽¹²⁾ El objetivo de la hepatectomía es obtener R0 y una adecuada función del hígado residual (FLR). ⁽¹²⁾ Previo a cirugía, se puede necesitar un drenaje biliar, como en casos de colangitis obstructiva o ictericia (también recomendado en FLR antes de embolización portal). Este procedimiento se asocia a complicaciones infecciosas, por lo que se debe valorar el

riesgo/beneficio individualmente. El drenaje biliar transhepático percutáneo y drenaje biliar endoscópico son opciones disponibles, pese a no existir evidencia de cuál es mejor. La tasa de supervivencia a 5 años tras la resección en CCI es del 15% y en CCE es del 30%, bajando al 2% en presencia de metástasis para ambos.⁽¹¹⁾ Quimioterapia neoadyuvante puede ser requerida, existiendo estudios que apoyan que en CCPH borderline o no resecable, puede favorecer una resección R0, sin estar claro su efecto en la supervivencia. Estudios recientes apoyan que en casos seleccionados puede tener el mismo efecto en CCI. Se puede realizar durante la resección una linfadenectomía, pero se ha visto que no afecta a la recurrencia y supervivencia.⁽¹²⁾

La función de hígado residual varía según la función hepática previa, siendo del 25% en hígados sanos, del 30-40% en esteatosis, colestasis crónica, cirrosis o con quimioterapia previa. La prueba de verde de indocianina con gammagrafía hepatobiliar permite valorarlo. Si FLR es insuficiente, se puede recurrir a embolización portal (para FLR < 30-40%) y asociar división hepática con ligadura de la vena portal.

El trasplante hepático (TH) es importante en CCPH y recientemente en CCI no resecable sin extensión extrahepática. Se suele administrar quimiorradioterapia neoadyuvante previa. TH puede resultar beneficioso en pacientes con un estadio precoz de CCI no resecable de ≤ 2 cm. La supervivencia a 5 años es de entre 34-73%.⁽¹¹⁾ Encontramos factores asociados con la recurrencia como son la invasión microvascular y diferenciación pobre.⁽⁷⁾ Para CCA metastásico se emplea la combinación de gemcitabina y cisplatino que ha mostrado una mejor supervivencia y control de la enfermedad que gemcitabina sola. La quimioembolización transarterial ha demostrado un aumento de la supervivencia, independientemente de la quimioterapia. Diversas terapias dirigidas están en investigación, como anti-EGFR anticuerpos (cetuximab y panitumumab),

inhibidores de la angiogénesis (sorafenib y bevacizumab), y los inhibidores de EGFR-tirosin-kinasa (erlotinib, lapatinib) e inhibidores de MEK 1 y MEK 2 (selumetinib) que son los más prometedores. ⁽¹¹⁾⁽¹³⁾

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Justificación

En Europa la incidencia de CCA es baja con pocas series publicadas, queremos conocer las características de los pacientes con CCA en un centro de alto volumen como el HGU Dr. Balmis.

Hipótesis

Los pacientes con CCA tendrán un curso evolutivo y supervivencia diferente según la localización del CCA.

Objetivos

Consiste en valorar los factores asociados a la supervivencia de los pacientes intervenidos de CCA en el Hospital General Universitario de Alicante entre los años 2016 y 2021.

Como objetivo secundario sería valorar si los resultados son diferentes según la localización.

Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo tipo retrospectivo mediante una revisión de la base de datos del servicio y se comparan los factores y resultados relacionados con la supervivencia y según la localización.

Población a estudio

En este estudio participaron todos los pacientes diagnosticados de CCA, intervenidos quirúrgicamente entre enero de 2016 y agosto de 2022 en el Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis.

Los sujetos de estudio se seleccionan según criterios de inclusión: pacientes intervenidos de Colangiocarcinoma en cualquier localización, en el período de estudio, con confirmación histológica, y criterios de exclusión: menores de 18 años, pacientes cuyo diagnóstico histológico final no sea de Colangiocarcinoma pese a una sospecha inicial.

Evaluación clínica

Se recogieron los siguientes datos: sexo, edad a la intervención, peso, talla, escala de ECOG y CHARLSON, clínica preoperatoria (ictericia, dolor abdominal, colangitis aguda), el diagnóstico preoperatorio, eventos intraoperatorios y el tipo de cirugía, el curso postoperatorio (UCI/REA, días de estancia en UCI, fecha de alta y estancia hospitalaria), complicaciones postoperatorias (medida según la clasificación de Clavien Dindo (14)) y reintervención, confirmación histológica del diagnóstico de la pieza quirúrgica, y seguimiento (día último seguimiento, fallecimiento, causa fallecimiento, recurrencia local o extrarregional).

Análisis estadístico

Los datos cuantitativos se determinaron como mediana y rango intercuartil. Los datos cualitativos se analizaron como número total y frecuencias o porcentajes.

Las diferencias entre grupos, en el caso de variables cualitativas se analizaron mediante el test de la Chi cuadrado; las diferencias entre grupos de las variables cuantitativas usando el test de la T de Student y el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

Se realizó el análisis mediante tablas de vida y curvas de Kaplan-Meier para estudiar la supervivencia global, definida como el periodo de tiempo entre la cirugía y la muerte o

el final del seguimiento. Utilizamos la prueba Log rank (Mantel-Cox) para comparar la supervivencia entre diferentes grupos de pacientes.

Los cálculos se realizaron usando los programas Microsoft® Excel para MAC versión 16.49 y SPSS® para Mac, versión 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS

Hemos estudiado 52 pacientes intervenidos de CCA. La mediana de edad fue 68 años, con 34 (65,4%) pacientes varones y 18 (34,6%) mujeres (Tabla 1). 23 (44,4%) pacientes pertenecen al Departamento del HGUA, siendo el resto derivados de otros hospitales de la provincia. Los pacientes presentaron una mediana del índice de Charlson de 6,0 (5-7) y de 2,3 (0,01-21,3) de supervivencia a diez años. Únicamente doce (23,1%) pacientes habían sido intervenidos a nivel abdominal con anterioridad. A nivel analítico, observamos una bilirrubina mediana de 1,61 mg/dL (0,5-6,8), AST 58,5 U/l (30-130,25), ALT 83,5 U/l (34,25-193,8). 19 (36,5%) de los pacientes fueron diagnosticados por CPRE, 17 (32,7%) mediante TC, diez (19,2%) por RMN y cuatro (7,7%) mediante ecoendoscopia. 42 (80,8%) de ellos fueron sometidos a biopsia preoperatoria. (Tabla 1) Según la localización encontrada 23 casos fueron CCI (44,3%), doce (23,1%) hiliares, siete (13,5%) VB extrahepática y diez (19,2%) VB intrapancreática. (Tabla 3)

En cuanto a la clínica, se encontraron asintomáticos al diagnóstico doce CCI (52,2%), uno hiliar (8,3%), uno en VB extrahepática (14,3%) y ninguno en VB intrapancreática, haciendo ver un resultado significativo en la diferencia entre localizaciones y la ausencia de clínica ($p < 0,05$). El síndrome constitucional fue el síntoma principal en tres CCI (13,0%), en seis hiliares (50%), en tres de VB extrahepática (42,9%) y cinco VB

intrapancreática (50%). El dolor abdominal fue el síntoma principal en seis CCI (26,1 %), dos hiliares (16,7%), dos VB extrahepática (28,6%) y cuatro en VB intrapancreática (40%). La ictericia se dio en un CCI (4,3%), ocho hiliares (66,6 %), cinco VB extrahepática (71,4%) y nueve VB intrapancreática (90%), con un p-valor significativo. Ninguno de los pacientes con CCI fue sometido a drenaje biliar preoperatorio, siendo necesaria en cinco hiliares (41,7%), dos VB extrahepática (28,6%) y ocho de VB intrapancreática (80%) con un p-valor significativo.

El abordaje fue cirugía abierta en 47 (90,4%) de los pacientes, siendo únicamente cinco (9,6%) intervenidos por vía laparoscópica. El tipo de cirugía fue: VB intrapancreática: duodenopancreatectomía cefálica y resección de vía biliar (100%). En los de VB extrahepática, se hizo resección vía biliar con linfadenectomía (71,4%), añadiendo hepatectomía mayor en 28,6%. En los hiliares se realizó resección de vía biliar con linfadenectomía en 58,3% añadiendo hepatectomía mayor en el 33,3% o únicamente menor en 8,3%. En los CCI se hizo hepatectomía mayor en 30,4% y menor en 52,2%, resección de la vía biliar junto a hepatectomía mayor y linfadenectomía en 4,3%, y trasplante en 13%. (Tabla 2)

Siete pacientes (13,5%) fallecieron intrahospitalariamente. De entre las muertes intrahospitalarias tres correspondieron a CCI, una a hiliares y tres a VB extrahepática. Las complicaciones mayores se dieron en un 60% de los pacientes intervenidos por CCA de vía VB intrapancreática, en un 57,2% VB extrahepática, 33,3% hiliares y 21,7% CCI, siendo la más frecuente la hemorragia postoperatoria, en un 4,4% de CCI, 8,3% hilar, en 28,6% VB extrahepática y en 40% de VB intrapancreática. Se requirió reintervención en 21,7% de CCI y un 30% de VB intrapancreática (9/52 del total). Doce (23,1%) pacientes reingresaron antes de los 90 días del alta.

Valorando la anatomía patológica, 21 (40,1%) de los pacientes fueron G1, 23 (44,2%) fueron G2, ocho (15,4%) fueron G3. 30 (57,7%) de ellos presentaron invasión perineural, 18 (34,6%) invasión vascular y 17 (32,7%) invasión linfática. El estadio encontrado fue T1 en diez pacientes (19,2%), T2 en 36 pacientes (69,2%), T3 en cinco (9,6%) y T4 en uno (1,9%).

Actualmente, solo el 42,3% siguen vivos. La mediana de supervivencia del total de la muestra fue de 26 ± 6 meses (IC al 95% 15 – 38 meses). (Figura 1). La supervivencia en el grupo de los pacientes que tuvieron alguna complicación fue de 13 ± 15 meses (IC al 95% 0 – 42 meses), inferior a la del grupo que no tuvo complicaciones mayores que fue de 26 ± 5 meses (IC al 95% 16 – 36 meses), sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa (Log Rank $p=0.165$). (Figura 2). Por otro lado, si estratificamos a los pacientes en función de la localización tampoco se observan diferencias significativas entre grupos (Log Rank $p= 0.436$) (Figura 3). La recurrencia local se dio en hasta un 43% de CCI, 33,3% de hiliares, 42,9% de VB extrahepática y 50% de VB intrapancreática, siendo la extrarregional en un 30% de CCI, 33,3% de hiliares, 42,9% VB extrahepática y 10% VB intrapancreática.

Tabla 1: Datos descriptivos:

| | |
|---------------------|----------------|
| Edad, mediana (IQR) | 68 (60-75) |
| Género: | |
| Hombre | 34 (65,4%) |
| Mujer | 18 (34,6%) |
| Peso, mediana (IQR) | 71 (62,9-77,8) |

| | |
|---|------------------------|
| ASA | |
| I | 5(9,6%) |
| II | 29 (55,8%) |
| III | 18 (34,6%) |
| Índice de Charlson, mediana (IQR) | 6,0 (5-7) |
| Charlson Supervivencia a 10 años, mediana (IQR) | 2,3 (0,01-21,3) |
| ECOG, mediana (IQR) | 1 (1-2) |
| IQ previa | 12 (23,1%) |
| Asintomático | 14 (26,9%) |
| Síndrome Constitucional | 17 (32,7%) |
| Dolor Abdominal | 14 (26,9%) |
| Ictericia | 23 (44,2%) |
| Colangitis Aguda | 6 (11,5%) |
| Datos de laboratorio: | |
| ALT | 83,5 U/l (34,25-193,8) |
| AST | 58,5 U/l (30-130,25) |
| BILIRRUBINA | 1,61 mg/dL (0,5-6,8 |
| Prueba de imagen diagnóstica | |
| CPRE | 17 (32,7%) |
| Ecoendoscopia | 4 (7,7%) |
| RMN | 10 (19,2%) |
| TC | 17 (32,7%) |

| | |
|---------------------------------|------------|
| Biopsia Preoperatoria | 42 (80,8%) |
| Drenaje biliar preoperatorio | 15 (28,8%) |
| Cirugía | |
| Abierta | 47 (90,4%) |
| Laparoscopia | 5 (9,6%) |
| Fallecimiento intrahospitalario | 7 (13,5%) |
| Complicaciones mayores | 19 (36,5%) |
| Complicaciones Clavien | |
| I | 2 (3,8%) |
| II | 13 (25,0%) |
| IIIA | 8 (15,4%) |
| IIIB | 4 (7,7%) |
| IV | 7 (13,5%) |
| Hemorragia postoperatoria | 8 (15,4%) |
| Fuga biliar | 3 (5,8%) |
| Fuga Pancreática | 1 (1,9%) |
| Retraso Vaciamiento Gástrico | 4 (7,7%) |
| Absceso intraabdominal | 5 (9,6%) |
| Grado Histológico | |
| G1 | 21 (40,1%) |
| G2 | 23 (44,2%) |
| G3 | 8 (15,4%) |
| Invasión Vascular | 18 (34,6%) |

| | |
|----------------------------|------------|
| Invasión Linfática | 17 (32,7%) |
| Invasión Perineural | 30 (57,7%) |
| T1 | 10 (19,2%) |
| T2 | 36 (69,2%) |
| T3 | 5 (9,6%) |
| T4 | 1 (1,9%) |
| Recurrencia local | 22 (42,3%) |
| Recurrencia extra regional | 15 (28,9%) |
| Vivo | 22 (42,3%) |



Tabla 2: Técnica quirúrgica según localización:

| | | |
|---------------------|---|------------|
| INTRAHEPÁTICO (CCI) | Hepatectomía mayor | 7 (30,4%) |
| | Hepatectomía menor | 12 (52,2%) |
| | Hepatectomía mayor + linfadenectomía + resección vía biliar | 1 (4,3%) |
| | Trasplante | 3 (13%) |
| HILIAR | Resección VB + linfadenectomía | 7 (8,3%) |
| | Resección VB + hepatectomía mayor + linfadenectomía | 4 (33,3%) |
| | Resección VB + Hepatectomía menor + linfadenectomía | 1 (8,3%) |
| VB EXTRAHEPÁTICA | Resección vía biliar + hepatectomía mayor + linfadenectomía | 2 (28,6%) |
| | Resección vía biliar + linfadenectomía | 5 (71,4%) |
| | Duodenopancreatectomía cefálica + linfadenectomía | 5 (50%) |

| | | |
|---------------------|--|---------|
| VB INTRAPANCREÁTICA | Duodenopancreatectomía cefálica + resección VB + linfadenectomía | 5 (50%) |
|---------------------|--|---------|

Tabla 3: Datos descriptivos según localización:

| | INTRAHEPÁTICO | HILIAR | VB EXTRAHEPÁTICA | VB INTRAPANCREÁTICA | p valor |
|--------------------------------|---------------|------------|---------------------|------------------------|--------------|
| Nº | 23 (44,3%) | 12 (23,1%) | 7 (13,5%) | 10 (19,2%) | |
| Edad media | 66 | 66 | 68 | 70 | |
| Género: | | | | | 0,682 |
| Varón | 13 (56,5%) | 9 (75%) | 5 (71,4%) | 7 (70%) | |
| Mujer | 10 (43,5%) | 2 (16,7%) | 2 (28,6%) | 3 (30%) | |
| ASA | | | | | 0,475 |
| I | 3 (13,0%) | 1 (8,3%) | 0 | 1 (10%) | |
| II | 10 (43,5%) | 8 (66,7%) | 6 (85,7%) | 5 (50%) | |
| III | 10 (43,5%) | 3 (25%) | 1 (24,3%) | 4 (40%) | |
| Cirugía abdominal previa | | | | | 0,840 |
| 4 (17,4%) | 3 (25%) | 2 (28,6%) | 3 (30%) | | |
| Asintomáticos | 12 (52,2%) | 1 (8,3 %) | 1 (24,3%) | 0 (0%) | 0,005 |
| Síndrome Constitucional | 3 (13,0%) | 6 (50%) | 3 (42,9%) | 5 (50%) | 0,174 |

| | | | | | |
|------------------------------|-----------|-----------|------------|---------|-------|
| Dolor abdominal | 6 (26,1%) | 2 (16,7%) | 2 (28,6%) | 4 (40%) | 0,787 |
| Ictericia | 1 (4,4 %) | 8 (66,7%) | 5 (71,4%) | 9 (90%) | 0,000 |
| Colangitis aguda | 0 (0%) | 3 (25%) | 0 (0%) | 3 (30%) | 0,018 |
| Drenaje biliar preoperatorio | 0 (0%) | 5 (41,7%) | 2 (28,6 %) | 8 (80%) | 0,000 |
| Muerte intrahospitalaria | 3 (13,0%) | 1 (8,3%) | 3 (42,9%) | 0 (0%) | 0,078 |
| Complicaciones mayores | 5 (21,7%) | 4 (33,3%) | 4 (57,2%) | 6 (60%) | 0,117 |
| Hemorragia postoperatoria | 1 (4,4%) | 1 (8,3%) | 2 (28,6%) | 4 (40%) | 0,053 |
| Fuga biliar | 0 (0%) | 1 (8,3%) | 1 (24,3%) | 1 (10%) | 0,283 |
| Retraso vaciamiento gástrico | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (40%) | 0,002 |
| Absceso intraabdominal | 1 (4,4%) | 1 (8,3%) | 1 (24,3%) | 2 (20%) | 0,560 |
| Reintervención | 5 (21,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (30%) | 0,043 |
| Reingreso 90 días | 5 (21,7%) | 4 (33,3%) | 2 (28,6%) | 1 (10%) | 0,584 |
| Margen resección: | | | | | 0,111 |

| | | | | | |
|----------------------------|------------|-----------|-----------|---------|-------|
| R0 | 18 (78,2%) | 7 (58,3%) | 6 (85,7%) | 9 (90%) | |
| R1 | 3 (13,0%) | 4 (33,3%) | 1 (24,3%) | 1 (10%) | |
| R2 | 2 (8,7%) | 2 (16,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Grado: | | | | | 0,216 |
| G1 | 9 (39,13%) | 4 (33,3%) | 4 (57,2%) | 4 (40%) | |
| G2 | 8 (34,8%) | 6 (50%) | 3 (42,9%) | 6 (60%) | |
| G3 | 6 (26,0%) | 2 (16,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Recurrencia local | 10 (43,5%) | 4 (33,3%) | 3 (42,9%) | 5 (50%) | 0,884 |
| Recurrencia extra regional | 7 (30,5%) | 4 (33,3%) | 3 (42,9%) | 1 (10%) | 0,467 |
| Vivo | 8 (34,8%) | 6 (50%) | 1 (24,3%) | 7 (70%) | 0,101 |

Figura 1: Supervivencia total:

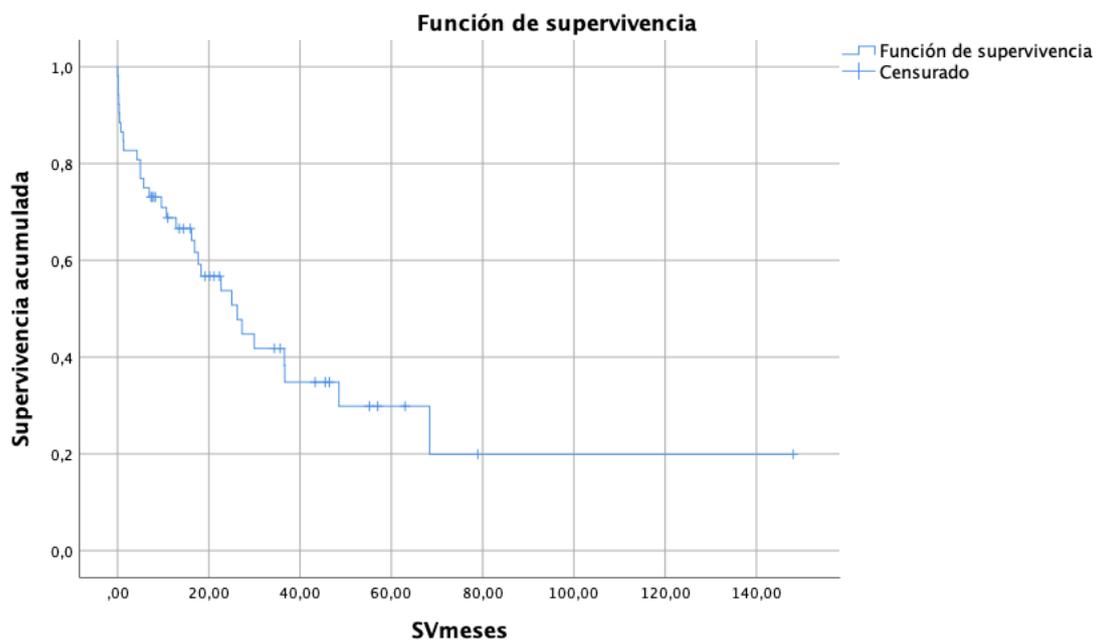


Figura 2: Supervivencia en función de las complicaciones presentadas:

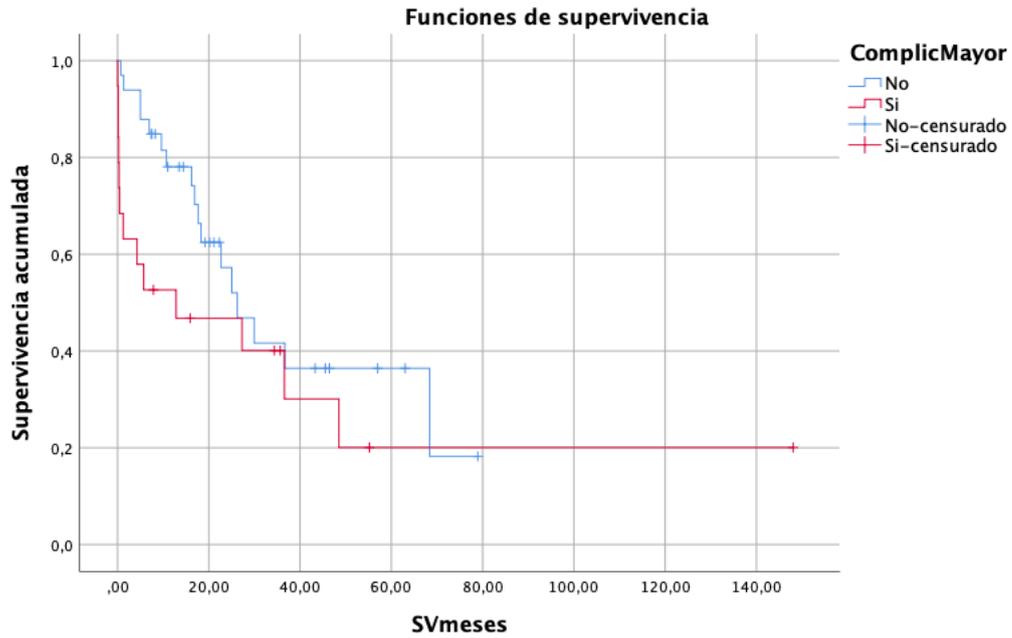
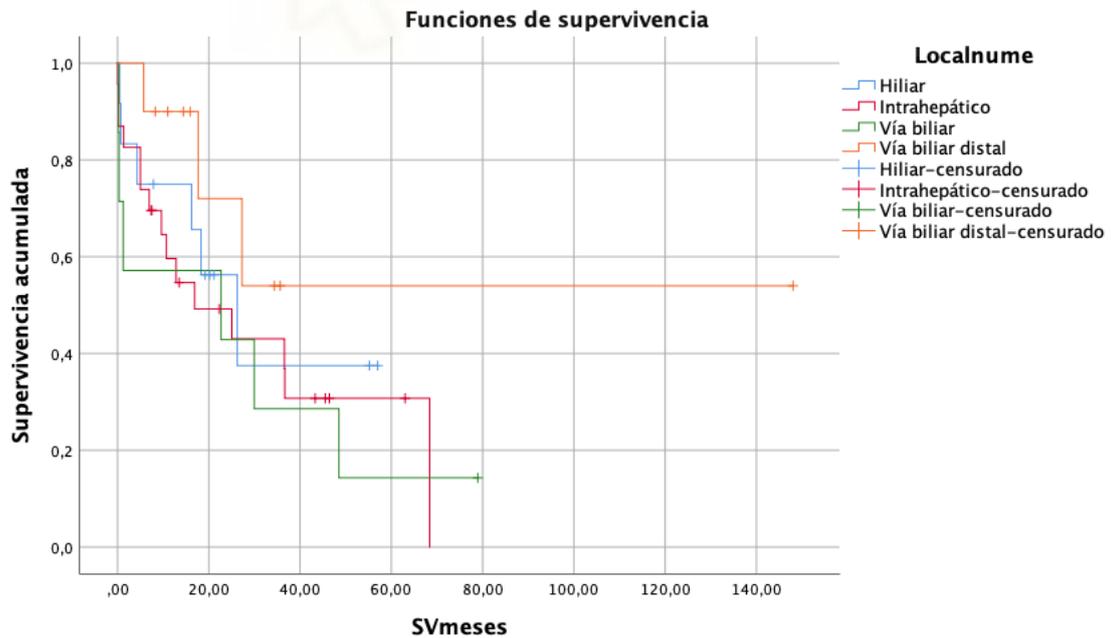


Figura 3: Supervivencia según la localización:



5. DISCUSIÓN

Mediante el estudio hemos podido ver una mayor incidencia del subtipo CCI, representando al 44,3% de los pacientes estudiados, y una mayor afectación en varones (65,4%). Tratando de comparar la forma de presentación según la localización, hemos visto una mayor frecuencia de asintomáticos (52,2%) así como ausencia de ictericia (un único caso) en el subtipo CCI, con resultados significativos. Esto a su vez lo hemos comprobado con la falta de necesidad de drenaje biliar preoperatorio en el subtipo CCI (0%). El subtipo con más episodios de complicaciones mayores ha sido el de VB intrapancreática (60%), lo que a su vez ha supuesto una tasa de reintervención del 30%, frente a CCI con un 21,7%. El subtipo con una mayor tasa de recurrencia local es el de VB intrapancreática (50%) mientras que extrarregional es VB extrahepática (42,9%). Del total de pacientes estudiados, el subtipo con un menor porcentaje de pacientes vivos es el de VB extrahepática con una tasa de 24,3% y CCI con una de 34,8%, frente a un 70% en el de VB intrapancreática. La mediana de supervivencia del total de la muestra fue de 26 ± 6 meses, sin encontrar diferencias significativas en función de la localización o presencia de complicaciones mayores.

Los estudios publicados sobre CCA ^(1,4) muestran una edad media de 70 años, mientras en este estudio se ha visto una edad media similar (68 años). En lo que respecta al subtipo de CCA, mientras que los estudios ^(6,7) informan de una mayor frecuencia de CCA extrahepáticos, correspondiéndose únicamente al 10% los CCI, en este estudio se ha visto una frecuencia de 44,3% de CCI, siendo 23,1% hiliares, 13,5% VB extrahepática y 19,2% VB intrapancreática. Probablemente a que gran número de estos pacientes son remitidos para valoración de Trasplante Hepático.

La localización influye en los síntomas, y por tanto influye también en el tiempo diagnóstico. Los estudios ^(9,10) explican que, en los estadios iniciales, los pacientes se muestran asintomáticos. A su vez, refieren que, en el subtipo extrahepático, es más frecuente la presencia de ictericia, siendo poco frecuente en el intrahepático, cosa que el estudio realizado ha mostrado, presentando ictericia únicamente uno de los casos de CCI y estando presente en más del 65% de los hiliares, de VB extrahepática y de VB intrapancreática, de forma significativa (p-valor <0,005). Los síntomas como dolor abdominal y síndrome constitucional son propios de la enfermedad avanzada, indicando un diagnóstico tardío y enfermedad diseminada, y se han dado en un 27% y 33% respectivamente. Nuestro estudio, ha mostrado un mayor diagnóstico de CCI en pacientes asintomáticos con respecto al resto de subtipos de manera significativa.

La literatura establece que hasta un 25% de los diagnósticos de CCI se realizan de forma incidental durante el seguimiento de estos pacientes por otra enfermedad, principalmente cirrosis ⁽²⁾. En el estudio hemos podido ver este hallazgo incidental, en pacientes asintomáticos en hasta un 52,2% de CCI.

Los métodos diagnósticos empleados concuerdan con los publicados.^(2,7) En el estudio hemos visto que se ha logrado el diagnóstico mediante CPRE en un 32,7%, siendo la RMN el único método diagnóstico en 19,2% y el TC en 32,7%. Previo a la cirugía, se puede necesitar un drenaje biliar, en casos de colangitis obstructiva o ictericia, pero este procedimiento puede asociar complicaciones infecciosas, por lo que se debe valorar el riesgo/beneficio, en nuestro estudio fue requerida en hasta un 28,8% de los pacientes.

(7,11)

El estudio ha mostrado que se efectúan múltiples técnicas según la localización del tumor. En el CCI, se realiza hepatectomía que fue menor en el 52,2% y mayor en el

30,4%, mayor acompañada de resección de vía biliar en el 4,3% y un 13% de trasplantes.

Para el tratamiento de un CCPH se basa en una hemihepatectomía extensa con resección de las vías biliares extrahepáticas. El abordaje del CCD se plantea como un cáncer de páncreas, mediante una duodeonopancreatectomía con resección de la vesícula y vía biliar, cabeza de páncreas y porción proximal de duodeno.

Durante cualquiera de las resecciones citadas, se suele asociar a una linfadenectomía, al haberse observado más del 30% de afectación linfática en el CCA. En el estudio se ha realizado en el 69,2%, ya que en el CCA intrahepático es donde menos utilidad tiene y en nuestra serie el porcentaje de este tipo de tumor es elevado.⁽¹¹⁾

Pese a encontrarnos con una morbimortalidad sin diferencias significativas, debido probablemente a la falta de potencia del estudio por el número de pacientes, esta es alta con un gran efecto en la supervivencia de los pacientes. Tampoco encontramos diferencias significativas en las complicaciones quirúrgicas, pero puesto que son cirugías diferentes en función de la localización, ocasionan diferentes riesgos que de igual manera afectan a la supervivencia.

La mediana de supervivencia del total de la muestra fue de 26 ± 6 meses (IC al 95% 15 – 38 meses). La supervivencia en el grupo de los pacientes que tuvieron alguna complicación fue de 13 ± 15 meses (IC al 95% 0 – 42 meses), inferior a la del grupo que no tuvo complicaciones mayores que fue de 26 ± 5 meses (IC al 95% 16 – 36 meses), sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa (Log Rank $p=0.165$).

Nuestro estudio ha mostrado que el subtipo con un menor porcentaje de pacientes vivos actualmente es el de VB extrahepática, con un 24,3%, junto al CCI con un 34,8%, frente al de VB intrapancreática con una tasa del 70% y el hiliar con una tasa del 50%, pese a

no ser una diferencia significativa. Esto es algo que varios estudios ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ han mostrado, una menor mortalidad en VB intrapancreática.

Durante el estudio se han observado una serie de limitaciones, entre ellas el bajo número de casos intervenidos, debido a la baja infrecuencia de la neoplasia. Pese al hecho de que el HGUA al ser un hospital de referencia en la provincia por la Unidad de Trasplante Hepático, recoge la gran mayoría de casos intervenidos en Alicante de CCA, facilitando una amplia base de datos, que por su baja frecuencia puede parecer limitada.

6. CONCLUSIONES

Se necesitan más estudios y más amplios para conocer de forma significativa la completa afectación de la localización en la supervivencia y la frecuencia de complicaciones en pacientes intervenidos quirúrgicamente, ya que al tratarse de un tumor infrecuente y con un diagnóstico tardío, no disponemos de una n suficiente para demostrar nuestra hipótesis.

Con este estudio, hemos comprobado una diferencia en la forma de presentación clínica, las posibles complicaciones y la frecuencia de recurrencia. Con respecto a la supervivencia, pese a que no se han podido observar diferencias significativas, probablemente por la baja cifra de pacientes que tenemos, destacar que el CCI por sus carácter asintomático y su agresividad presenta una muy baja supervivencia, disminuida en los pacientes con complicaciones mayores.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. Surgical Clinics of North America. W.B. Saunders 2019; 99(2):315-35.
2. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Research. 2020; 17(9):557-88.
3. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, Fabris L, Cadamuro M, Zanus G, et al. Cholangiocarcinoma. Pathologica. 2021;113(3):158-69.
4. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver International. 2019; 39(1):19-31.
5. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma- evolving concepts and therapeutic strategies. Nature Reviews Clinical Oncology. 2018 15(2):95-111.
6. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. The Lancet. 2014;383(9935): 2168-79.
7. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1)
8. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011;54(1):173-84.
9. Lendvai G, Szekerczés T, Illyés I, Dóra R, Kontsek E, Gógl A, et al. Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis. Pathology and Oncology Research. 2020; 26(1): 3-15.

10. Rodrigues PM, Olaizola P, Paiva NA, Olaizola I, Agirre-Lizaso A, Landa A, et al. Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2020;16.
11. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Current Gastroenterology Reports.* 2017; 19(1).
12. Elvevi A, Laffusa A, Scaravaglio M, Rossi RE, Longarini R, Stagno AM, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. *Annals of Hepatology.* 2022; 27(5)
13. Squadroni M, Tondulli L, Gatta G, Mosconi S, Beretta G, Labianca R. Cholangiocarcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2017; 27(5): 11-31.
14. Bolliger M, Kroehnert JA, Molineus F, Kandioler D, Schindl M, Riss P. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca.* 2018;50(6):256-61.
15. Ghiringhelli F, Jooste V, Manfredi S, Hennequin A, Lepage C, Bouvier AM. Biliary tract cancers have distinct epidemiological patterns and clinical characteristics according to tumour site. *HPB.* 2023.
16. Zhou Y, Liu S, Wu L, Wan T. Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Asian J Surg.* 2017;40(2):129-38.
17. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferreccio C, Adsay V, Soerjomataram I, Bray F, et al. Gallbladder and extrahepatic bile duct cancers in the Americas: Incidence and mortality patterns and trends. *Int J Cancer.* 2020;147(4):978-89.

8. ANEXO



Elche, 4/03/2023

El Secretario del Comité de Ética e Integridad en la Investigación (CEII), constata que se ha presentado en la Oficina de Investigación Responsable, la solicitud de evaluación del TFG/TFM:

| | |
|---------------------------|--|
| Tutor/a | JOSÉ MANUEL RAMIA ÁNGEL |
| Estudiante | CRISTINA VALDIVIA VILLODRE |
| Tipo de actividad | 1. TFG (Trabajo Fin de Grado) |
| Grado/Máster | Grado en Medicina |
| Título del TFG/TFM | EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL COLANGIOCARCINOMA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE |
| Código Provisional | 230303031040 |

Dicha actividad de investigación ha sido admitida a trámite para su evaluación por la Oficina de Investigación Responsable y, si procede, por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Vicerrectorado Investigación

Página 1 de 12

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE