



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Resultados del tratamiento quirúrgico del
tumor de Klatskin**

Results of the surgical treatment of the
Klatskin tumor

Autora: D.^a Patricia Díaz San Miguel

Tutor: D. Juan Carlos Rodríguez Sanjuán

Cotutor: D. Federico José Castillo Suescun

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1. Epidemiología	6
2.2. Etiopatogenia	8
2.3. Manifestaciones clínicas	9
2.4. Historia natural	10
2.5. Diagnóstico	10
2.5.1. Análisis de sangre	10
2.5.2. Marcadores tumorales	10
2.5.3. Pruebas de imagen.....	10
2.6. Tratamiento	12
2.7. Justificación.....	14
3. OBJETIVOS	15
4. METODOLOGÍA	16
4.1. Tipo de estudio.....	16
4.2. Ámbito de estudio y población	16
4.3. Criterios de inclusión y exclusión	16
4.3.1. Criterios de inclusión	16
4.3.2. Criterios de exclusión	16
4.4. Variables del estudio	16
4.5. Análisis de los datos.....	17
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSIÓN	27
6.1. Limitaciones del estudio	28
7. CONCLUSIONES	29
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
9. AGRADECIMIENTOS	32
ANEXO. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación colangiocarcinoma según su localización.....	7
Figura 2. Clasificación Bismuth-Corlette.....	7
Figura 3. Meses de supervivencia	22
Figura 4. Meses de supervivencia con tipo de resección	23
Figura 5. Meses de supervivencia con resección con borde libre	24
Figura 6. Meses de supervivencia con resección con borde libre (excluidas muertes postoperatorias)	25
Figura 7. Meses de supervivencia relacionados con tratamiento adyuvante.....	26

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Bismuth-Corlette de los tumores de la vía biliar	8
Tabla 2. Diferencias entre resección ampliada y local.....	19
Tabla 3. Puntuación en la Escala Clavien según el tipo de resección del tumor	21
Tabla 4. Análisis estadístico meses de supervivencia.....	22
Tabla 5. Análisis estadístico meses de supervivencia con tipo de resección	23
Tabla 6. Análisis estadístico meses de supervivencia resección con borde libre....	24
Tabla 7. Análisis estadístico resección con borde libre (excluidas muertes postoperatorias)	25
Tabla 8. Análisis estadístico meses de supervivencia relacionados con tratamiento adyuvante	26

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El colangiocarcinoma es el segundo tumor maligno hepático primario más frecuente de etiología desconocida originado en los conductos biliares. Es más frecuente en varones en edades comprendidas entre los 50 y 60 años. En este estudio se plantea la hipótesis y se intentará comprobar si una cirugía más radical se asocia a mayor borde libre y posiblemente, a mayor supervivencia.

OBJETIVO: Conocer qué tipo de intervención quirúrgica logra mayor supervivencia y produce menos complicaciones. Por una parte, se compara una resección ampliada, la cual incluye una resección de la vía biliar asociada a una hepatectomía derecha o bien izquierda, y por otra, una resección limitada a la vía biliar.

MÉTODOS: Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes intervenidos de tumor de Klatskin en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 1996 y 2017.

RESULTADOS: Se estudiaron 26 pacientes (18 hombres; 8 mujeres) con una media de edad de 66,8 años. El 50% de los pacientes en el diagnóstico presentaban 3 o más factores de riesgo, el 53,8% eran tipo II en la clasificación de Bismuth, el 57,7% tuvieron una resección ampliada, el 50% borde libre de tumor y la complicación más frecuente fue la fístula (42,3%). El 57,7% de los pacientes presentaron recidiva. La media de supervivencia fue de 85 meses.

CONCLUSIONES: La resección ampliada, con hepatectomía parcial se asocia significativamente a una mayor frecuencia de borde de resección libre. Sin embargo, los casos con borde libre no presentaron una supervivencia a largo plazo significativamente mayor. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las complicaciones postoperatorias con el tipo de resección del tumor.

PALABRAS CLAVE: “Klatskin”, “intervención quirúrgica”, “complicaciones”, “supervivencia”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cholangiocarcinoma is the second most frequent primary hepatic malignant tumor of unknown etiology that originates in the bile ducts. It is more common in men between the ages of 50 and 60 years. In this study, the hypothesis is proposed and an attempt will be made to verify if a more radical surgery is associated with a greater free margin and possibly with a longer survival.

OBJECTIVE: To know what type of surgical intervention achieved a greater survival and produce fewer complications. On the one hand, an extended resection is compared, which includes a resection of the bile duct associated with a right or left hepatectomy, and on the other hand, a resection limited to the bile duct.

METHODS: Retrospective review of the clinical records of patients operated on by Klatskin tumor at the Marqués de Valdecilla University Hospital between 1996 and 2017.

RESULTS: Twenty-six patients were studied (18 men, 8 women) with an average age of 66.8 years. 50% of the patients in the diagnosis had 3 or more risk factors, 53.8% were type II in the Bismuth classification, 57.7% had a total resection, 50% had a tumor-free border and the complication most common was fistula (42.3%). 57.7% of patients presented recurrence. The average survival was 85 months.

CONCLUSIONS: Extended resection with partial hepatectomy is significantly associated with a higher frequency of free resection edge. However, cases with free margin do not have a significantly longer long-term survival. No statistically significant differences were found with postoperative complications with the type of tumor resection.

KEY WORDS: "Klatskin", "surgical intervention", "complications", survival "

2. INTRODUCCIÓN

El colangiocarcinoma (CC) es un tumor maligno epitelial originado en los conductos biliares ¹. Es el segundo tumor maligno hepático primario más frecuente. Con un pronóstico de supervivencia < 24 meses tras el diagnóstico en el estadio avanzado ².

2.1. Epidemiología

Supone la causa del 3% de los tumores malignos gastrointestinales, aunque actualmente su prevalencia está en aumento, sobre todo en países occidentales. Y supone el 13% de la mortalidad de todos los tumores ².

Presenta variaciones geográficas, siendo más frecuente en Asia y en el sur de Australia. Además, existen también variaciones étnicas, en Estados Unidos la prevalencia es mayor en hispánicos que en caucásicos y, en éstos, mayor que en afroamericanos ².

Son más frecuentes en varones, aproximadamente, entre los 50-60 años ³.

Según su localización, se clasifican en (Figura 1) ⁴:

- Intrahepático (10%).
- Extrahepático (90%):
 - Perihiliar o tumor de Klatskin (50%). Se distinguen varios tipos según su proximidad a la bifurcación y afectación de conductos principales y secundarios. (*Tabla 1: Clasificación colangiocarcinoma según su localización* ³ y *Figura 2: Clasificación Bismuth-Corlette* ⁵).
 - Distal (40%).

Figura 1. Clasificación colangiocarcinoma según su localización

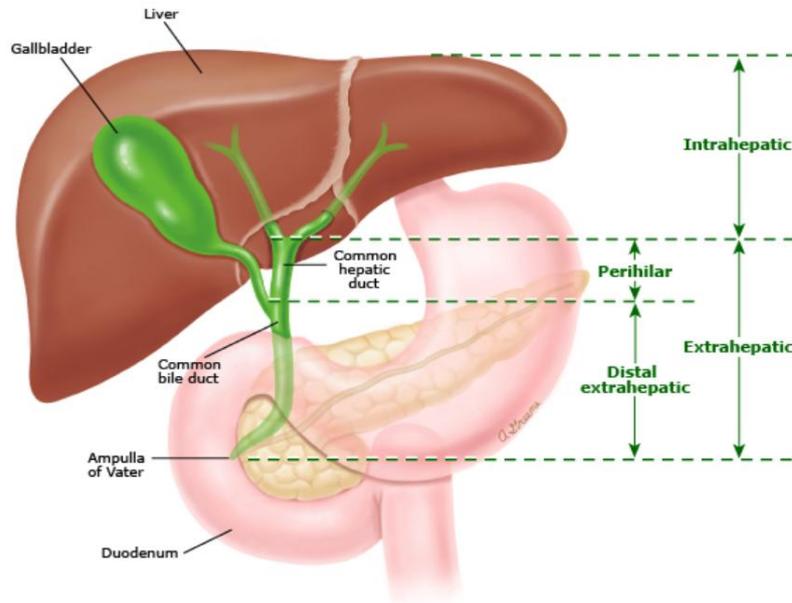


Figura 2. Clasificación Bismuth-Corlette

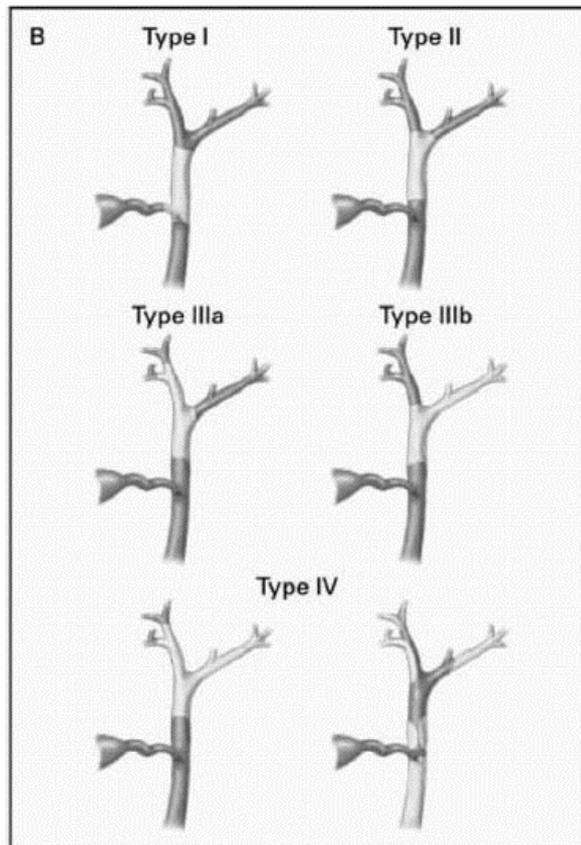


Tabla 1. Clasificación de Bismuth-Corlette de los tumores de la vía biliar

Conducto biliar infiltrado	Derecho	Izquierdo	Confluencia	Común	Otros
Tipo I	No	No	No	Sí	Bajo la confluencia
Tipo II	No	No	Sí	Sí	Bajo la confluencia
Tipo IIIa	Sí	No	Sí	Sí	
Tipo IIIb	No	Sí	Sí	Sí	
Tipo IV	Sí	Sí	Sí	Sí	Y/o es multicéntrico

2.2. Etiopatogenia

La etiología, hoy en día, es desconocida. Sin embargo, existen una serie de factores de riesgo que predisponen, notablemente, al desarrollo de un colangiocarcinoma⁶.

- **Colangitis esclerosante primaria (PSC):** es un trastorno inflamatorio del árbol biliar que conduce a la fibrosis y la estenosis de los conductos biliares intrahepáticos y / o extrahepáticos. Existe una asociación bien establecida entre la PSC y el colangiocarcinoma, especialmente la enfermedad perihiliar. Cerca del 30% de los colangiocarcinomas se diagnostican en pacientes con PSC⁷. La incidencia anual de colangiocarcinoma en pacientes con PSC se ha estimado entre 0.6 y 1.5% año, con un riesgo de por vida de 5-15%. Además, en estos pacientes los colangiocarcinomas se desarrollan a una edad significativamente más temprana (30-50 años)^{8,9}.
- **Malformaciones biliares (síndrome de Caroli, fibrosis hepática congénita, quistes del colédoco):** tienen aproximadamente un 15% de riesgo de malignización^{10,11}.
- **Infección parasitaria:** en Asia, la infección por trematodos hepáticos de los géneros *Clonorchis* y *Opisthorchis* se asocia con colangiocarcinoma de las vías biliares intrahepáticas^{12,13}.
- **Colecistitis y hepatolitiasis:** la colelitiasis es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo del colangiocarcinoma, sin embargo, la asociación entre éste y los cálculos biliares no está tan claro^{14, 15}.
- **Exposiciones tóxicas:** como sucede con el *Thorotrast* (un agente de contraste radiológico prohibido en la década de 1960 por sus propiedades

carcinogénicas), la malignidad generalmente se desarrolla de 30 a 35 años después de la exposición. Existe también una asociación menos intensa con varias ocupaciones, entre ellas, la industria automotriz, de caucho, químicas y de acabado de la madera ¹⁶.

- **Hepatitis B, C y cirrosis.**
- **Trastornos genéticos (Síndrome de Lynch y Papilomatosis biliar):** los pacientes con alguna de estas dos patologías tienen un mayor riesgo de desarrollar colangiocarcinoma ¹⁷.
- **Glucemia alta** ¹⁸.
- **Obesidad:** sobre todo asociada con el colangiocarcinoma intrahepático ¹⁸.
- **Síndrome metabólico:** factor de riesgo para desarrollar un colangiocarcinoma intrahepático ¹⁸.
- **Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):** no está muy contrastada la asociación ¹⁸.
- **Infección por *Helicobacter pylori*:** no se ha demostrado una relación causa-efecto, pero algunos estudios han sugerido que el *Helicobacter pylori* puede estar involucrado en la patogénesis de los tumores biliares a través de la inflamación y proliferación de las células biliares mejoradas ¹⁸.
- **Derivaciones quirúrgicas bilio-entéricas** ¹⁸.

2.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas ³ son variables según la localización del colangiocarcinoma.

- Los colangiocarcinomas **extrahepáticos y los tumores de Klatskin** provocan, frecuentemente, síntomas derivados de la obstrucción biliar:
 - Ictericia.
 - Prurito.
 - Dolor abdominal.
 - Síndrome constitucional.
 - Fiebre ocasionalmente.

Gracias a estas manifestaciones se puede hacer el diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad.

- Los **colangiocarcinomas intrahepáticos** provocan:
 - Colestasis disociada.
 - Dolor abdominal.
 - Síndrome constitucional.

En este caso el diagnóstico se realiza en fases más avanzadas.

2.4. Historia natural

Tras la cirugía, en > 50% de los casos se produce recaída. La supervivencia en estadios I-II es del 30-50% a los 5 años y, en el caso del estadio IV, < 5%³.

En cuanto a las metástasis, son frecuentes en ganglios regionales. Además, según la localización del tumor, encontraremos diferentes patrones de metástasis.

- Los colangiocarcinomas intrahepáticos suelen producir metástasis hepáticas, peritoneales, pleurales y pulmonares.
- Los tumores de Klatskin presentan metástasis hepáticas; la extensión a otros órganos es infrecuente.
- Los colangiocarcinomas distales de la vía biliar extrahepática producen metástasis a distancia en fases muy avanzadas, sobre todo en hígado, pulmón y peritoneo.

2.5. Diagnóstico

2.5.1. Análisis de sangre

- Se observa un patrón analítico de colestasis, consistente en elevación de bilirrubina acompañada de importante elevación de fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), con discreto aumento de GOT y GPT.
- No suele haber alteraciones en el hemograma.
- Puede haber disminución de la actividad de protrombina, como consecuencia de la malabsorción de vitamina K producida por la falta de sales biliares en la luz intestinal.

2.5.2. Marcadores tumorales

Suele haber elevación de marcadores tumorales, especialmente el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidrato (Ca) 19.9, que se pueden utilizar para monitorizar la respuesta al tratamiento.

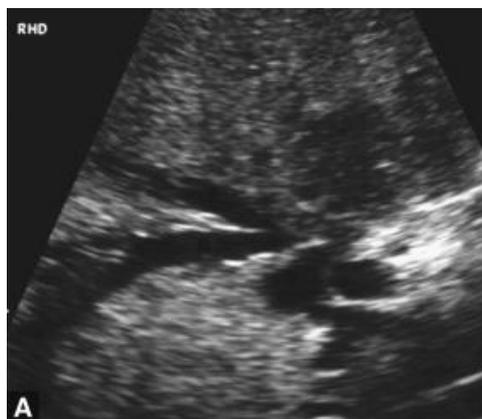
- La elevación de CA-19.9 es relativamente específica del CC (también del carcinoma pancreático). Se eleva en el 70-81% de los casos y depende directamente del volumen tumoral. Su aumento tiene valor, especialmente en ausencia de ictericia. En caso de ictericia, debe ser interpretada con cautela, pues puede elevarse aún en ausencia de neoplasia¹⁹.
- CEA suele elevarse también.

2.5.3. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen son¹⁸:

- Ecografía: Tiene poco valor en el diagnóstico del CC. Su principal utilidad es la identificación de dilatación de la vía biliar (que permite orientar a una

causa extrahepática a un paciente con ictericia) y excluir colelitiasis. Tiene baja sensibilidad para tumores menores de 3 cm.



Obstrucción de los conductos hepáticos derechos debido a un colangiocarcinoma, sin afectación del sistema ductal izquierdo.

Peter J. Chase MD y Perry J. Pickhardt MD

Atlas de imágenes en gastroenterología. Correlación radiología-endoscopia, CAPÍTULO 6, 329-380

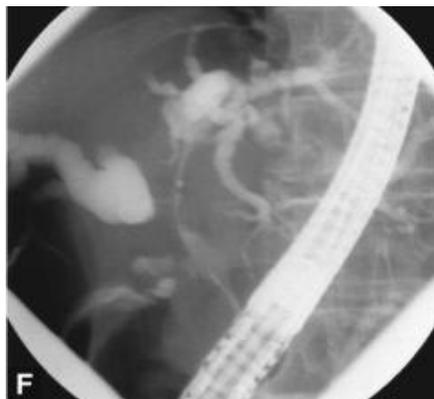
- Tomografía computarizada (TC): Útil como estudio de extensión. Baja sensibilidad para detectar lesiones hepáticas pequeñas y afectación peritoneal. Su principal utilidad es la estadificación (evaluar afectación vascular) en un paciente ya diagnosticado.



Tomografía computarizada con contraste durante la fase venosa portal muestra un colangiocarcinoma hiliar infiltrante (tumor de Klatskin) que se extiende dentro del lóbulo hepático izquierdo (flecha blanca) con una endoprótesis intrabiliar colocada (flecha negra).

Robin K. Kelley y Alan P. Venook Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna, 196, 1340-1346

- Tomografía de emisión por positrones (PET)-TC: Más sensibilidad para la detección de metástasis. Puede modificar el manejo clínico de los pacientes estadificados con TC hasta en el 11% de los casos.
- Colangiopancreatografía retrógrada (CPRE): Consiste en la introducción de un endoscopio que permite la canulación de la vía biliar e inyección de contraste para visualizar el árbol biliar. Tiene una sensibilidad del 96% y es muy útil para explorar con detalle todo el árbol biliar. Además, permite obtener una citología con cepillado biliar y la colocación de una prótesis biliar si fuera necesario desobstruir la vía biliar. Tiene el inconveniente de que es invasiva y asociada a cierto riesgo de complicaciones (sangrado, pancreatitis, perforación duodenal, colangitis).



Interrupción súbita de los conductos biliares intrahepáticos dilatados a consecuencia de un colangiocarcinoma hiliar que afectaba a los conductos intrahepáticos secundarios en ambos lados (Bismuth IV)

Peter J. Chase MD y Perry J. Pickhardt MD

Atlas de imágenes en gastroenterología. Correlación radiología-endoscopia, CAPÍTULO 6, 329-380

- **Colangiografía transparieto-hepática (CPTH):** Consiste en la cateterización de un conducto biliar dilatado, mediante punción realizada a través de la pared abdominal y el parénquima hepático. Permite el diagnóstico, drenaje biliar e introducción de prótesis para alivio de la obstrucción.
- **Ecoendoscopia:** Consiste en la realización de una ecografía endoluminal (desde el duodeno) mediante un dispositivo incorporado a un endoscopio. Posee un 90% de sensibilidad y un 96% de especificidad. Muy útil para detectar tumores de páncreas incluso de pequeño tamaño, definir la agresividad de lesiones inespecíficas y su relación con las estructuras adyacentes. Permite la toma de citología.
- **Resonancia magnética (RM) abdominal:** es la mejor prueba tanto para el diagnóstico como para el estadiaje del tumor ya que permite una reconstrucción tridimensional del árbol biliar, hígado y estructuras vasculares, definiendo la anatomía y el grado de infiltración del tumor de cada una de las estructuras.

La biopsia se recomienda hacerla guiada por ecoendoscopia debido a la facilidad de acceso y la baja probabilidad de diseminación tumoral. También se puede realizar percutánea, guiada por TC. Su sensibilidad es del 97% cuando resulta positiva, aunque el 13% de los casos diagnosticados como benignos son falsos negativos. Si la biopsia no confirma el diagnóstico, se recomienda repetir la punción.

2.6. Tratamiento

Existen varias opciones de tratamiento ¹⁸ para el colangiocarcinoma, sin embargo, sólo el tratamiento quirúrgico tiene posibilidades curativas.

- **Quirúrgico:** tratamiento de elección y única opción curativa. Existen varias contraindicaciones para llevar a cabo este procedimiento:
 - Presentación multifocal
 - Invasión vascular de una arteria principal o de la vena porta contralateral al lóbulo que hay que extirpar.
 - Adenopatías a distancia (tronco celíaco, mesentérica y periaórticos).
 - Metástasis.

En el caso del **colangiocarcinoma intrahepático**, el objetivo es realizar una resección completa, con un margen libre de al menos 5 mm. La linfadenectomía no ha demostrado influir en la supervivencia. La invasión vascular y perineural, afectación ganglionar y tumor >5 cm son factores pronósticos negativos independientes de la supervivencia.

En los **colangiocarcinomas distales** puede ser necesaria una duodenopancreatectomía cefálica (técnica de Whipple).

En los **tumores de Klatskin** el procedimiento varía según el tipo en el que nos encontremos. Así en el tipo I y II se realiza una extirpación en bloque de conductos biliares extrahepáticos, vesícula biliar, linfadenectomía y reconstrucción en Y de Roux con hepaticoyeyunostomía. Las lesiones tipo II pueden requerir también una hepatectomía parcial con frecuencia es necesaria la resección del lóbulo caudado por su localización anatómica. Finalmente, en los tumores III y IV conseguir una resección quirúrgica completa es difícil o no ser que se realice en un centro especializado.

- **Terapia adyuvante y neoadyuvante:**

Tras la resección quirúrgica, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y ESMO (European Society for Medical Oncology) han recomendado:

La radioterapia (RT) adyuvante aislada no ha demostrado beneficio en la supervivencia a largo plazo.

En el **colangiocarcinoma extrahepático**, especialmente en los casos con infiltración del margen quirúrgico o adenopatías positivas, se recomienda quimioterapia (QT) basada en fluoropirimidinas, gemcitabina o combinaciones de ambas, seguido de fluoropirimidinas concomitante con radioterapia.

En el **colangiocarcinoma intrahepático** sólo se recomienda QT adyuvante si hay enfermedad residual. En los casos con infiltración del margen, se plantea la ampliación del mismo mediante cirugía, ablación con radiofrecuencia del margen, QT con gemcitabina o fluoropirimidinas o QT-RT con fluoropirimidinas.

- **Trasplante hepático:**

El trasplante es una terapia emergente para colangiocarcinomas irreseccables sin evidencia de enfermedad metastásica. Los pacientes candidatos son individuos que requerirían una hepatectomía total para lograr márgenes claros y aquellos

que tuviesen un fallo hepático subyacente que no permitiese una resección total. Sin embargo, esta estrategia terapéutica sólo se realiza en pocos centros por sus cuestionables resultados y por la no consideración de la mayoría de los grupos de trasplante.

Se han anotado una recidiva temprana en más del 50% de los casos y una supervivencia a los 5 años del 10% -20%. Sin embargo, la QT-RT adyuvante permite alcanzar una supervivencia a los 5 años > 45%^{20,21}.

- **Terapias paliativas:**

Casi la mitad de los pacientes con colangiocarcinoma se consideran candidatos sólo para tratamientos paliativos debido al estado avanzado de la enfermedad al diagnóstico o debido a la presencia de importantes comorbilidades que impiden que se realice la extirpación curativa del tumor.

Los objetivos principales son mejorar la calidad de vida, aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia mediante la prevención de sufrir una insuficiencia hepática colestásica.

2.7. Justificación

El colangiocarcinoma es un tumor cuya prevalencia está aumentando en la actualidad. Sin embargo, los tratamientos realizados hasta ahora no están bien conocidos u ofrecen una supervivencia muy baja a los 5 años.

Por otra parte, el diagnóstico muchas veces se hace en estadios en los cuales el tratamiento curativo ya no puede llevarse a cabo.

3. OBJETIVOS

– **GENERAL:**

- Conocer qué tipo de intervención quirúrgica supone mayor éxito en supervivencia a medio-largo plazo.

– **ESPECÍFICO:**

- Comparar el tipo de complicaciones de la resección ampliada frente a la resección local.
- Conocer qué tipo de intervención quirúrgica ofrece mayor probabilidad de obtener borde libre en la resección.

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo de serie de casos.

4.2. Ámbito de estudio y población

Para la localización de los pacientes se utilizó el registro de tumores del Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander en el periodo comprendido entre el año 1996 y 2017.

De entre los 102 pacientes seleccionados en un primer momento, la muestra se redujo a 26 pacientes tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

4.3. Criterios de inclusión y exclusión

4.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de colangiocarcinoma tipo Klatskin.
- Que sean candidatos a intervención quirúrgica.

4.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de colangiocarcinoma que no cumple criterios de clasificación de tipo Klatskin.
- Que no sean subsidiarios de tratamiento quirúrgico.
- Que el tumor sea irreseccable.

4.4. Variables del estudio

La ficha empleada donde se recogen las siguientes variables se incluye en el *Anexo I*.

- **Sexo:** Variable cualitativa nominal dicotómica: hombre o mujer. Define el fenotipo de las personas que forman parte del estudio.
- **Edad:** Variable cuantitativa discreta. Es la edad expresada en años de los pacientes en el momento del diagnóstico.
- **Factores de riesgo:** Variable cualitativa politómica. Hace referencia al número de acontecimientos que aumentan las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad. Se establecen 4 categorías: sin factores de riesgo, un factor de riesgo, dos factores de riesgo y tres o más factores de riesgo.

- **Clasificación Bismuth:** Variable cualitativa politómica. Hace referencia a la clasificación del tumor tipo Klatskin según su localización. Se establecen 4 categorías: tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV.
- **Ictericia:** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí/no. Hace referencia a la coloración amarillenta de piel y mucosas en el momento del diagnóstico.
- **Pérdida de peso:** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí/no. Se refiere a la disminución de peso por debajo del basal.
- **Tipo de resección:** Variable cualitativa dicotómica: Los pacientes fueron clasificados en dos grupos según la intervención quirúrgica realizada, resección ampliada o resección local.
- **Bordes libres:** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí/no. Hace referencia a la existencia de bordes quirúrgicos libres de tumor en la muestra enviada a Anatomía Patológica.
- **Complicaciones:** Variable cualitativa politómica. Hace referencia a las complicaciones postoperatorias, es decir, aquellas producidas antes del alta hospitalaria. Se establecen 5 categorías: sin complicaciones, fístula biliar, absceso, sangrado y otras complicaciones.
- **Criterios Clavien:** Variable cualitativa politómica. Hace referencia al grado de agresividad del tratamiento requerido para tratar las complicaciones postoperatorias. Se establecen 5 categorías: tipo I, tipo II, tipo III, tipo IV y tipo V. Finalmente, serán agrupadas en 2 categorías: por un lado tipo I y II y por otro lado, tipo III, IV y V.
- **Tratamiento adyuvante:** Variable cualitativa politómica. Hace referencia al tratamiento complementario al tratamiento quirúrgico. Se establecen 4 categorías: no tratamiento adyuvante, quimioterapia, radioterapia y quimioterapia más radioterapia.
- **Recidiva:** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí/no. Hace referencia a la repetición de una enfermedad poco después de terminada la convalecencia.
- **Tiempo de supervivencia libre de tumor:** Variable cuantitativa discreta. Es el tiempo expresado en meses transcurrido desde el momento de la resección hasta el momento actual o fallecimiento.

4.5. Análisis de los datos

Para el análisis estadístico se elaboró una base de datos con el programa estadístico SPSS.

- Para la estadística descriptiva de variables cuantitativas se empleó la media y el rango, mientras que para las variables cualitativas se utilizó las frecuencias totales y porcentajes.
- Para la comparación de variables, se utilizó la prueba Chi-cuadrado cuando se cruzaron variables categóricas. Y las pruebas de Kaplan-Meier y Log-Rank para realizar la curva de supervivencia. Se aceptó significación cuando la $p \leq 0.05$.

5. RESULTADOS

El número de casos finalmente seleccionados para el estudio fue de 26, de los cuales 18 (69,2 %) eran varones y 8 (30,7 %) mujeres.

La edad media fue de 66,8 años y un rango de 46-84 años.

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos según la intervención quirúrgica realizada, resección ampliada (15 pacientes; es decir, el 57,69 %) o resección local (11 pacientes; es decir, el 42,31 %).

Tabla 2. Diferencias entre resección ampliada y local.

		RESECCIÓN AMPLIADA	RESECCIÓN LOCAL
Sexo	Hombre	11 (73,3 %)	7 (63,6 %)
	Mujer	4 (26,7 %)	4 (36,4 %)
Edad (años) Diferencias no estadísticamente significativas, siendo p=0,44		\bar{X} 65,46	\bar{X} 68,63
Tiempo de evolución (meses)		\bar{X} 2,06	\bar{X} 1,81
Charlson (puntuación)	0	1 (6,7 %)	1 (9,1 %)
	1	0	1 (9,1 %)
	2	2 (13,3 %)	2 (18,2 %)
	3	2 (13,3 %)	1 (9,1 %)
	4	5 (33,3 %)	3 (27,3 %)
	5	3 (20 %)	2 (18,2 %)
	6	2 (13,3 %)	1 (9,1 %)
	7	0	0
	8	0	0
Bismuth	Tipo I	0	4 (36,4 %)
	Tipo II	8 (53,3 %)	6 (54,5 %)
	Tipo III	4 (26,7 %)	0
	Tipo IV	3 (20 %)	1 (9,1 %)

En cuanto a los factores de riesgo (hipertensión arterial, bebedor, diabetes mellitus tipo II, dislipemia, hiperuricemia, adenocarcinoma de próstata, fumador, hipertrigliceridemia, pielonefritis crónica, hiperplasia benigna de próstata, adenoma tubular de sigma extirpado, Parkinson, sarcoidosis, bocio multinodular no funcionante, hepatopatía crónica, hepatitis C, esplenectomía, úlcus gástrico y duodenal, retinopatía hipertensiva, fisura anal, hernia hiato, diverticulosis y glaucoma) 13 pacientes (es decir, la mitad del total de los casos) presentaban 3 o más factores de riesgo, 7 (26,92 %) presentaban 2 factores de riesgo, 3 (11,54 %) presentaban 1 factor de riesgo y solamente 3 (11,54 %) no presentaban ningún factor de riesgo.

Al momento del diagnóstico, según los tipos de Bismuth, 4 pacientes (15,38 %) eran tipo I, 14 (53,85 %), tipo II, 4 (15,38 %) tipo III y otros 4 (15,38 %) tipo IV. Teniendo en cuenta los síntomas, 21 de los pacientes (80,77 %) presentaban ictericia, mientras que solamente 5 (19,23 %) no la presentaban. Además, 10 de los pacientes (38,46 %) habían tenido pérdida de peso, siendo 16 (61,54 %) los que mantenían su peso basal.

La tasa global de complicaciones que presentaron los pacientes en el periodo postoperatorio antes del alta a domicilio fue de un 73,08 % (19 casos), siendo las más frecuentes:

- Fístula: 11 casos (42,31 %).
- Absceso: 3 casos (11,54 %)
- Ambas complicaciones, es decir, fístula y absceso: 1 caso (3,85 %).
- Otras complicaciones: 4 (15,38 %).

Y, no tuvieron complicaciones de ningún tipo 7 pacientes (26,92 %).

Aunque aplicando la prueba Chi-cuadrado no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo, siendo $p=0.31$. Del total de resecciones ampliadas (15 casos), 12 pacientes (80 %) presentaron algún tipo de complicación en el postoperatorio. Y, por otro lado, del total de resecciones locales (11 casos), 7 pacientes (63,64 %) sufrieron algún tipo de complicación postoperatorio antes del alta hospitalaria.

Un total de 7 pacientes (26,92 %) tras la intervención quirúrgica recibieron tratamiento quimioterápico, 1 paciente (3,85 %) radioterapia, 4 pacientes (15,38 %) quimioterapia y radioterapia y 14 pacientes (53,85 %) no recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia.

La mitad de los casos (13 pacientes) tuvieron borde libre de tumor en la muestra enviada a Anatomía Patológica tras la intervención quirúrgica.

Aunque aplicando la prueba Chi-cuadrado no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo, siendo $p=0.21$. El porcentaje de pacientes con borde libre (13 pacientes) en el caso de haber sido sometido a resección ampliada fue 69,23 % (9 pacientes) y, en el caso de haberse realizado resección local fue de 30,77 % (4 pacientes).

Según la clasificación de Clavien, se pueden obtener 6 valores (I, II, IIIa, IIIb, IV, V). En este estudio fueron agrupados por el reducido tamaño de la muestra dividiéndose en grupo I-II y grupo III-V. Con ella, podemos clasificar a los pacientes según el tratamiento requerido para solucionar las complicaciones postoperatorias sufridas.

En la *Tabla 3*, se muestra la puntuación obtenida en la Escala Clavien según el tipo de resección del tumor. Aunque aplicando la prueba Chi-cuadrado no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo, siendo $p=0.08$.

Tabla 3. Puntuación en la Escala Clavien según el tipo de resección del tumor

		TIPO DE RESECCIÓN	
		Ampliada	Local
CLAVIEN AGRUPADO	I-II	3 (20 %)	6 (54,5 %)
	III-V	12 (80 %)	5 (45,5 %)

Se puede observar que, en el caso de los pacientes con resección ampliada fueron más los pacientes con tratamientos más agresivos para paliar las complicaciones postoperatorias (80 %), frente a los que fueron intervenidos con resección local, los cuales tuvieron complicaciones más banales (54,5 %).

En relación a la recidiva del tumor, 15 pacientes (57,69 %) presentaron recidiva mientras que 11 pacientes (42,31 %) que no presentaron recidiva del tumor tras la resección.

Finalmente, se calcularon funciones de supervivencia a través de Kaplan-Meier y Log Rank, que se muestran en las siguientes figuras:

En la *Figura 3* y *Tabla 4* se puede observar que la media de supervivencia, medido en meses, fueron de aproximadamente 85 meses.

Figura 3. Meses de supervivencia

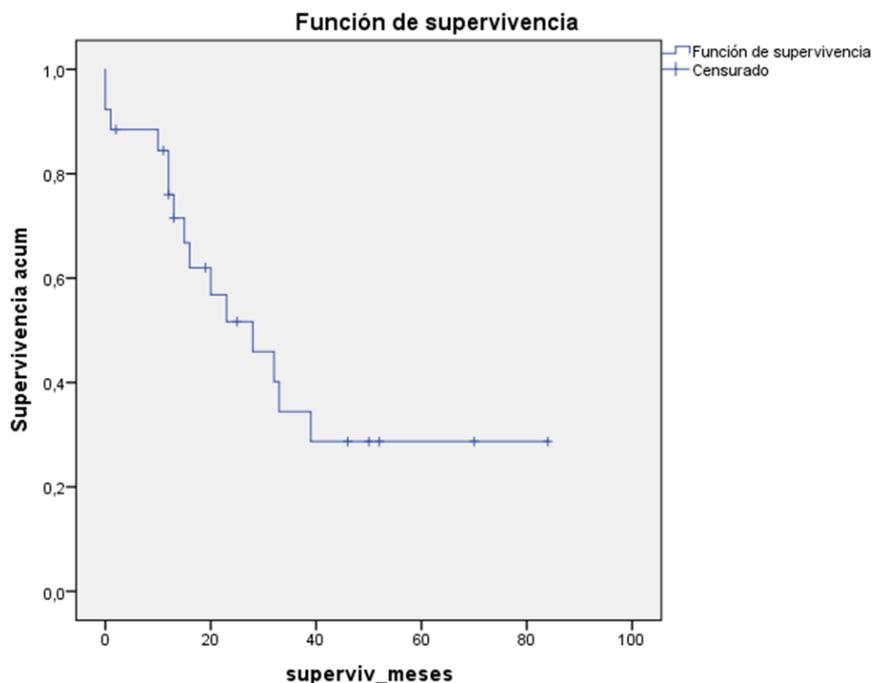


Tabla 4. Análisis estadístico meses de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
37,418	6,895	23,904	50,932	28,000	7,919	12,479	43,521

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

En la *Figura 4* y *Tabla 5*, se comparó la supervivencia, en meses, según el tipo de resección realizado, siendo 1 resección ampliada y 2 resección local. Se observa que la supervivencia es mayor en pacientes que hayan tenido resección ampliada (aproximadamente 80 meses) frente a los que tuvieron resección local (aproximadamente 40 meses), siendo $p=0,03$

Figura 4. Meses de supervivencia con tipo de resección

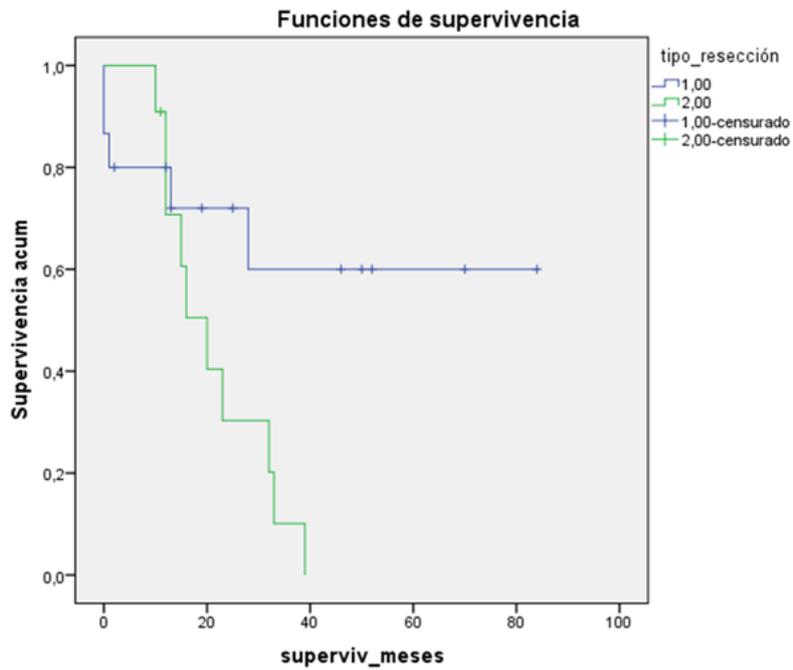


Tabla 5. Análisis estadístico meses de supervivencia con tipo de resección

tipo_resección	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Resección ampliada	54,867	10,445	34,394	75,339
Resección local	21,313	3,216	15,010	27,616	20,000	3,847	12,460	27,540
Global	37,418	6,895	23,904	50,932	28,000	7,919	12,479	43,521

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

En la *Figura 5* y *Tabla 6*, se comparó la supervivencia, en meses, de los pacientes en los que se consiguió una resección con borde libre (80 meses aproximadamente) frente a los que no se consiguió una resección con borde libre (70 meses aproximadamente), siendo $p= 0,5$.

Figura 5. Meses de supervivencia con resección con borde libre

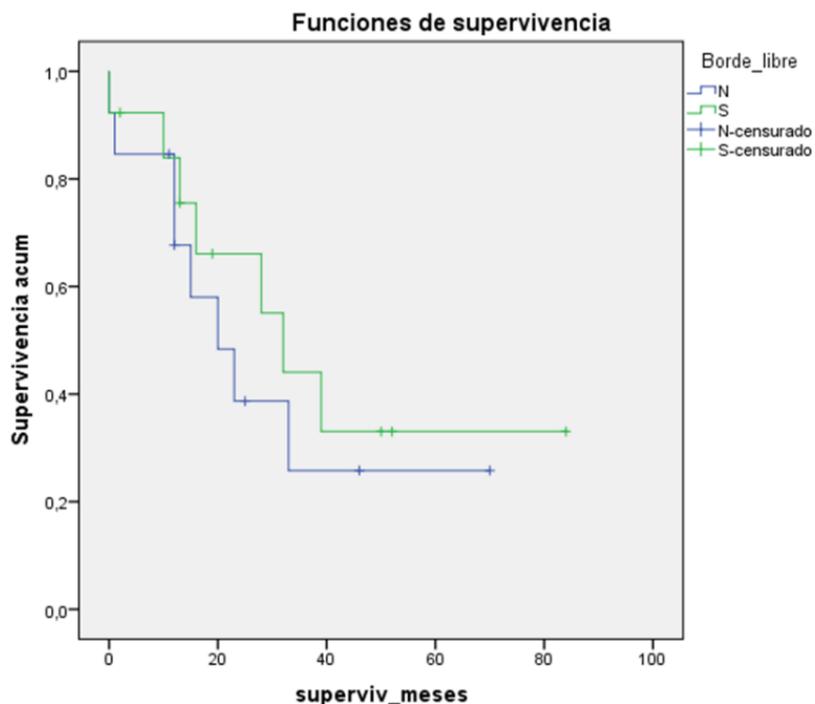


Tabla 6. Análisis estadístico meses de supervivencia resección con borde libre

Borde libre	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
N	30,023	7,812	14,712	45,333	20,000	6,201	7,846	32,154
S	42,100	9,674	23,139	61,061	32,000	5,720	20,789	43,211
Global	37,418	6,895	23,904	50,932	28,000	7,919	12,479	43,521

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

En la *Figura 6* y *Tabla 7*, se comparó la supervivencia, en meses, de los pacientes en los que se consiguió una resección con borde libre (80 meses aproximadamente) frente a los que no se consiguió una resección con borde libre (70 meses aproximadamente). Sin embargo, en este caso excluimos las muertes postoperatorias, es decir, aquellas que se produjeron antes del alta hospitalaria, siendo $p= 0,47$. Esto permite evaluar el efecto oncológico de una resección con borde libre, eliminando la influencia de una posible diferencia de mortalidad relacionada con la técnica quirúrgica.

Figura 6. Meses de supervivencia con resección con borde libre (excluidas muertes postoperatorias)

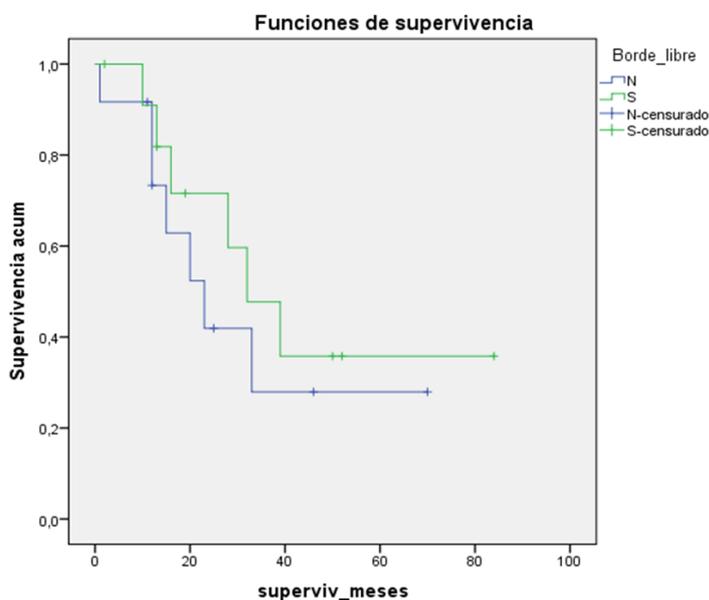


Tabla 7. Análisis estadístico resección con borde libre (excluidas muertes postoperatorias)

Borde libre	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
N	32,525	8,052	16,743	48,306	23,000	5,981	11,278	34,722
S	45,608	9,823	26,354	64,862	32,000	7,665	16,976	47,024
Global	40,536	7,108	26,604	54,468	28,000	8,367	11,600	44,400

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

En la *Figura 7* y *Tabla 8*, se comparó la supervivencia según hayan recibido tratamiento adyuvante sí (S) o no (N). Se observa que la supervivencia en los pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante es mayor (aproximadamente 80 meses) que los que lo han recibido (55 meses aproximadamente), siendo $p=0,98$.

Figura 7. Meses de supervivencia relacionados con tratamiento adyuvante

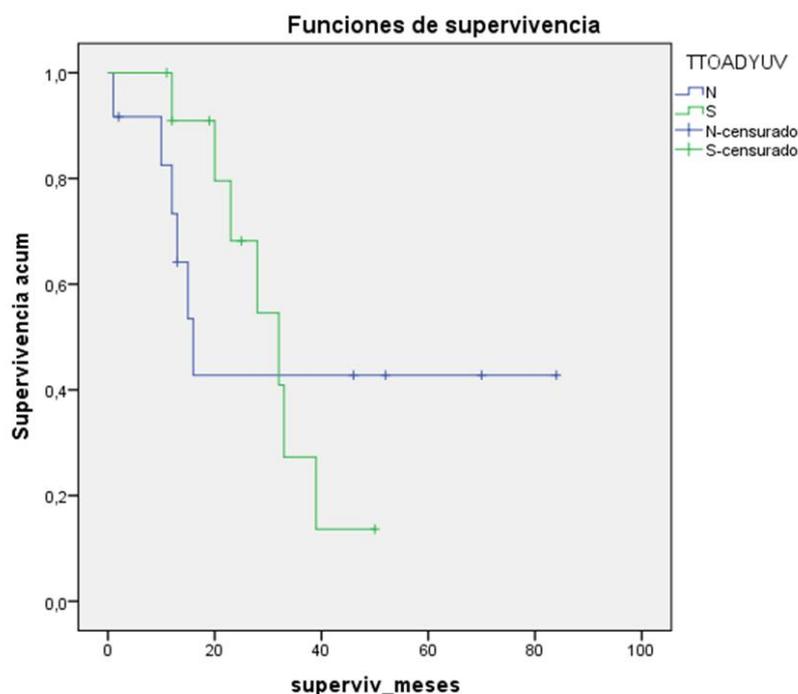


Tabla 8. Análisis estadístico meses de supervivencia relacionados con tratamiento adyuvante

TTO ADYUVA NTE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
N	42,540	11,310	20,373	64,707	16,000	2,194	11,699	20,301
S	30,795	3,609	23,723	37,868	32,000	5,792	20,647	43,353
Global	40,536	7,108	26,604	54,468	28,000	8,367	11,600	44,400

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

6. DISCUSIÓN

Respecto a los aspectos epidemiológicos del tumor de Klatskin, se describe la mayor prevalencia en varones en la sexta década de la vida ³. Así, en nuestra serie de casos, estos hechos se confirman, ya que el 69,2% eran varones y la edad media de los pacientes a estudio fue de 66,8 años.

La forma de presentación más frecuente de este tumor es ictericia y pérdida de peso ²², siendo estos datos concordantes con este estudio, en el que el 80,77% presentaban ictericia y el 38,46% pérdida de peso.

Por otro lado, no se han descrito factores de riesgo típicos para este tumor ²³, sin embargo, la mayoría presentaban alguno como hipertensión, alcoholismo, hepatopatía u obesidad. Y, solamente 3 pacientes (11,54%) de los analizados en nuestro estudio no tenían ningún factor de riesgo.

Hoy en día, el tumor de Klatskin, se trata de un tumor con un pronóstico habitualmente, y en el que el único tratamiento potencialmente curativo es la resección ampliada ²⁴ y ésta a veces no puede realizar a todo tipo de pacientes. En este estudio, 15 pacientes, es decir, un 57,69 % recibieron una resección ampliada del tumor, mientras que 11 pacientes, es decir, un 42,43 % la resección fue local.

No obstante, los avances recientes en el diagnóstico por imagen y en las técnicas quirúrgicas han aumentado significativamente la posibilidad de una esperanza de curación cada vez mayor ²⁵.

La probabilidad de conseguir borde libre de tumor aumenta conforme se realice una resección mayor de la zona ²⁶. En nuestro caso, en el 69,2% de los pacientes con resección ampliada se obtuvo borde libre frente al 30,8% de los pacientes con resección local.

Se ha visto en diversos estudios que las complicaciones postoperatorias más frecuentes son las fístulas biliares y abscesos abdominales ²⁷, coincidiendo dichas afirmaciones con los resultados de este estudio, presentando el 42,31% fístula biliar y el 11,54% absceso abdominal.

Otro hecho demostrado en estudios previos es que cuanto más agresiva sea la operación, mayor es la morbimortalidad postoperatoria ²⁶. En este estudio, el 63,2% de los pacientes con resección ampliada presentó algún tipo de complicación postoperatoria, mientras que sólo el 36,8% de los pacientes con resección local sufrieron complicaciones.

Por último, en relación al análisis de supervivencia, diversos estudios han demostrado que se produce un aumento de la supervivencia en aquellos pacientes que se haya conseguido mayor margen libre de tumor en la intervención ²⁸. En este estudio, los pacientes con borde libre tenían una supervivencia media de aproximadamente 80 meses, mientras que los que no, la supervivencia era de 70 meses. Pero en este estudio, no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas por lo que no se puede contrastar esta afirmación.

6.1. Limitaciones del estudio

Destaca principalmente:

- El tamaño de la muestra pequeño, que podría justificar los resultados no estadísticamente significativos del estudio llevado a cabo.
- Es posible que los grupos no sean absolutamente comparables, especialmente en cuanto a supervivencia a largo plazo, porque el limitado tamaño muestral hace difícil valorar la situación fisiológica (mediante el índice de Charlson) y se observó una tendencia a mayor número de casos III y IV de la clasificación de Bismuth-Corlette en el grupo de cirugía extendida.
- Carácter retrospectivo, que dificulta la obtención de algunos datos, así como el sesgo de selección, puesto que podría haberse seleccionado una técnica menos radical para pacientes en peor situación funcional.
- Dado que el período de estudio es largo, podrían haberse dado diferencias en los cuidados postoperatorios o en las técnicas de estudio histológico que hayan hecho que no todos los casos se hayan tratado de forma homogénea.

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones encontradas en este estudio fueron:

- La mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico presentaban 3 o más factores de riesgo y se encontraban en el estadio II de la clasificación Bismuth.
- La resección ampliada, con hepatectomía parcial se asocia significativamente a una mayor frecuencia de borde de resección libre.
- Los casos con borde libre no presentaron una supervivencia a largo plazo significativamente mayor.
- No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las complicaciones postoperatorias con el tipo de resección del tumor.
- La complicación más frecuente fue la aparición de fístula biliar.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: Is transplantation an option? For Whom?. *J hepatol.* 2007; 47: 455-475.
2. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Dig Dis Hepatol.* 2008; 48 (1): 308-321.
3. Jiménez Gordo AM, López Gómez M, Casado E, Molina R. Actualización en cáncer de páncreas y de vías biliares. *Med.* 2017;12(32):1919-1928.
4. De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007; 245 (5):755-762.
5. Robert C Lowe, MD, Christopher D Anderson, MD, FACS. Epidemiology, pathogenesis, and classification of cholangiocarcinoma. 2017.
6. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol.* 1999; 10 (4):308-311.
7. Tung BY, Brentnall T, Kowdley KV, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis (abstract). *Hepatology.* 1996; 24:169A.
8. Tung BY, Brentnall T, Kowdley KV, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis (abstract). *Hepatology.* 1996; 24:169A.
9. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor kd. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99 (3):523-526.
10. Scott J, Shousha S, Thomas HC, Sherlock S. Bile duct carcinoma: a late complication of congenital hepatic fibrosis. Case report and review of literature. *Am J Gastroenterol.* 1980; 73 (3):113-119.
11. Dayton MT, Longmire WP Jr, Tompkins RK. Caroli's Disease: a premalignant condition? *Am J Surg.* 1983; 145 (1):41-48.
12. Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br J Surg.* 1996; 83:1062.
13. Zhang GW, Lin JH, Qian JP, Zhou J. Identification of risk and prognostic factors for patients with clonorchiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (48):3628.
14. Lee PC, Hu YW, Hu LY, et al. Risk of cancer in patients with cholecystitis: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2015; 10 (3):128:185.

15. Lee CC, Wu CY, Chen GH. What is the impact of coexistence of hepatolithiasis on cholangiocarcinoma?. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17:1015-1020.
16. Sahani D, Prasad SR, Tannabe KK, Hahn PF, Saini S. Thorotrast-induced cholangiocarcinoma: case report. *Abdom Imaging.* 2003; 28 (1):72-74.
17. Taguchi J, Yasunaga M, Kojiro M, Arita T, Nakayama T, Simokobe T. Intrahepatic and extrahepatic biliary papillomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1993; 117:944.
18. Ajliffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma:1990-2009. *World J Gastroenterol.* 2009;15 (34): 4240-4262.
19. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma—the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatatogastroenterology.* 2002; 49: 616-620.
20. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, Ringe B. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg.* 1996; 244: 628-638.
21. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B Jr, McCashland T, Sorrell M, Tempero M, Langnas A. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Ann J Transplant.* 2002; 2:774-779.
22. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014; 23:231.
23. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol.* 1999; 10(4):308.
24. Hidalgo Méndez F. Un paciente con colangiocarcinoma hiliar (tumor de Klatskin). *Rev Clin Med Fam.* 2014;7 (1):69-72.
25. Lu C, Ren T. Treatment of hilar cholangiocarcinoma of Bismuth-Corlette type III with hepaticojejunostomy. *Wspolczesna Onkol.* 2013; 17(3): 298-301.
26. David Calatayud. Resección hepática mayor: una cirugía segura y eficaz. *Cirugía Española.* 2017; 95 (8): 437-446.
27. Blehacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut and Liver.* 2017; 11(1): 13-26.
28. Víctor Molina. Tumor de Klatskin: Diagnóstico, evaluación preoperatoria y consideraciones quirúrgicas. *Cirugía Española.* 2015; 93 (9): 552-560.

9. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer enormemente la labor de mi tutor Juan Carlos Rodríguez Sanjuán por su tiempo, esfuerzo, ayuda y dedicación. Así como a mi cotutor, Federico José Castillo Suescun.

A mis padres y hermana, por apoyarme y ayudarme incondicionalmente en todo lo que me propongo.

A mis amigos, por sus buenos consejos.

ANEXO. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR DE KLATSKIN

1. **SEXO:** Hombre Mujer

2. **EDAD:** _____ años.

En el momento del diagnóstico:

3. **FACTORES DE RIESGO:** Ninguno 1 2 3 o más

4. **CLASIFICACIÓN BISMUTH:**

Tipo I

Tipo II

Tipo III

Tipo IV

– En relación a la ausencia o presencia de síntomas:

5. **ICTERICIA:** No Sí

6. **PÉRDIDA DE PESO:** No Sí

En el momento de la intervención quirúrgica:

7. **TIPO DE RESECCIÓN:** Ampliada Local

Tras la intervención quirúrgica:

8. **BORDES LIBRES:** No Sí

9. **COMPLICACIONES:**

Sin complicaciones

Fístula

Absceso

Sangrado

Otras complicaciones

10. CRITERIOS CLAVIEN:

- I

- II

- III

- IV

- V

11. TRATAMIENTO ADYUVANTE:

No tratamiento adyuvante

Quimioterapia

Radioterapia

Quimioterapia más radioterapia

12. RECIDIVA: No Sí

13. TIEMPO DE SUPERVIVENCIA: _____ meses