

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Título: “Aspectos epidemiológicos y clínico - patológicos del Colangiocarcinoma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- EsSalud en el periodo 2006-2012”.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

LUCÍA MIRELLE ALEXANDRA GARCÍA RÍOS

LIMA-PERÚ

2014

ÍNDICE

Resumen	1
1. Marco Teórico	2
2. Introducción	33
2.1. Línea de Investigación.....	33
2.2 Descripción del Proyecto	33
2.3. Planteamiento del Problema.....	33
2.4 Justificación	34
2.5 Objetivos	36
2.6 Hipótesis.....	37
3. Material y Métodos.....	38
3.1 Definiciones operacionales	38
3.2 Diseño general del estudio.....	40
3.3 Universo de estudio, Selección y tamaño de Muestra, Unidad de análisis	40
3.4 Criterios de Inclusión y exclusión: La muestra seleccionada cumplirá los siguientes criterios.....	43
3.5 Procedimiento para la recolección de Información.....	44
3.6 Instrumentos a utilizar y método para el control de calidad de datos	44
3.7 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos	45
3.8 Análisis de Resultados.....	45
4. Lugar de Ejecución.....	46
5. Cronograma de Trabajo.....	46
6. Presupuesto	47
Capítulo II	48

1. Resultados	48
2. Discusión	95
3. Conclusiones	109
4. Recomendaciones	112
5. Referencias Bibliográficas	113

Resumen

Determinar el comportamiento epidemiológico y clínico patológico del Colangiocarcinoma en un hospital referencial como el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Seguridad Social en el período del 2006 al 2012 en Lima-Perú. Estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal en base a la recopilación de datos registrados en las historias cuyo diagnóstico definitivo se haya establecido bajo la codificación internacional CIE 10 con el código 24.0 ó también conocido como Neoplasia Maligna de Vía Biliar o Colangiocarcinoma.

El Total de casos registrados de Colangiocarcinoma en la central de archivos clínicos en el período de estudio 2006-2012 fue de 90 casos nuevos, de los cuales se seleccionaron 60 casos que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión. Cabe resaltar que el 50% de los pacientes en el presente estudio tuvieron como antecedente a la litiasis vesicular, mientras que 28.3 % habían sido colecistectomizados de manera previa. Por otro lado el 25% y 16.7% de la población estudiada, manifestaron antecedentes de consumo de alcohol y tabaco respectivamente.

Otras enfermedades intercurrentes o antecedentes que se presentaron en menor proporción en el grupo estudiado fueron la hepatitis viral, predominantemente de tipo B, la fiebre tifoidea y la cirrosis hepática. En el presente estudio solo 9 pacientes (15%) recibieron tratamiento quimioterápico y solo 8 pacientes (13.3%) fueron sometidos a radioterapia, ambos grupos con pobres resultados. A 37 pacientes se les realizó algún tipo de tratamiento paliativo mediante la colocación de algún dispositivo pig tail (48.3%), stent, ambos y terapia del dolor.

Palabras claves: Colangiocarcinoma, tratamiento quimioterápico.

Capítulo I

1. Marco Teórico

El Colangiocarcinoma (CCA) es una neoplasia maligna hepática primaria que se origina de la transformación neoplásica de las células epiteliales de los conductos biliares intra y/o extra hepáticos. Descrita por primera vez en 1840 por Durand Fardel (1) y que fue diferenciado y distinguido del Hepatocarcinoma recién en 1911 (2,3). El Colangiocarcinoma de localización hiliar o proximal como una entidad específica, fue descrito por Klastkin en 1965 y desde entonces a las neoplasias en dicha localización se les conocen como tumores de Klatskin (4).

Embriología de la Vía Biliar

El origen embriológico de la vía biliar describe que hacia la tercera semana de gestación aparece como evaginación de la capa endodérmica en el extremo distal del intestino anterior lo que conocemos como esbozo hepático. Este esbozo hepático está constituido por células de proliferación rápida que se introducen en el *septum transversum* o placa mesodérmica entre la cavidad pericárdica y el pedículo del saco vitelino. Mientras ello ocurre, la comunicación entre el esbozo hepático y el intestino anterior se hace más estrecha para formar el conducto colédoco. De este se produce una evaginación que dará origen a la vesícula biliar y al conducto cístico. Posteriormente los cordones epiteliales hepáticos se mezclan con las venas onfalomesentéricas y umbilicales para formar los sinusoides hepáticos; estos cordones hepáticos se diferencian en parénquima (hepatocitos) y forman el revestimiento de los conductos biliares. A partir de la décima semana de gestación el hígado poseerá una función hematopoyética, mientras que en la décimo segunda semana de gestación las células hepáticas comenzarán a formar bilis, dado que ya formada la vesícula biliar y el conducto cístico y este se ha unido al conducto hepático para formar el conducto colédoco, la bilis puede pasar al tracto gastrointestinal. Finalmente a raíz de los cambios de posición del duodeno, la desembocadura del colédoco adoptará una localización posterior y este pasará por detrás del duodeno. (5)

Anatomía de la Vía Biliar

Por otro lado, la vía biliar se diferencia anatómicamente en dos porciones denominadas Vía biliar Intrahepática y Vía Biliar Extrahepática. La vía biliar Intrahepática está conformada por los conductos biliares ubicados dentro del hígado. Se distinguen dos ramificaciones biliares: conducto hepático derecho y el conducto hepático izquierdo con sus respectivos conductos biliares sectoriales. Mientras que la Vía biliar Extrahepática está formada por la confluencia de los conductos hepáticos, denominado Conducto Hepático Común, el cual al unirse con la vía biliar accesoria o conducto cístico pasa a denominarse Conducto Colédoco. (6)

Fisiología de la Vía Biliar

Es importante saber que el hígado secreta la bilis en dos fases: 1. Los hepatocitos secretan la porción inicial que contienen grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos; esta bilis pasa a los canalículos biliares ubicadas entre los hepatocitos. 2. Luego la bilis fluye hacia la periferia por los tabiques interlobulillares, donde los canalículos desembocan en los conductillos biliares terminales que se unen para formar conductos mayores hasta formar el conducto hepático y el colédoco, por el cual la bilis se vierte directamente hacia el duodeno o se deriva por el conducto cístico hacia la vesícula biliar. Existe además una segunda secreción derivada de las células que revisten los conductillos. Ello aumenta la cantidad total de bilis y es estimulada por la secretina, permitiendo neutralizar el ácido procedente del estómago.

Además es importante resaltar que la vesícula biliar al recibir un estímulo de la colecistocinina, vacía hacia el duodeno la bilis que almacena, así cuando la comida contiene grandes cantidades de grasa, la vesícula se vacía por completo en el lapso de 1 hora.

Con respecto a las sales biliares, sabemos que se forman en el hepatocito a partir del colesterol. Estas sales biliares se unen a la lecitina y al colesterol para formar micelas ultramicroscópicas solubles, de tal manera que al concentrarse en la

vesícula biliar estas micelas se mantienen en la solución. Es así que anómalamente, estas micelas podrían precipitar induciendo la formación de cálculos de colesterol; ello podría explicarse por un exceso de absorción de agua a partir de la biliar, una absorción excesiva de sales biliares y lecitina de la bilis, una secreción excesiva de colesterol hacia la bilis o por una inflamación del epitelio de la vesícula biliar, Esta inflamación suele ocasionar una infección crónica de bajo grado que altera las características absorptivas de la mucosa vesicular favoreciendo la precipitación del colesterol en forma de cristales y formando de esta manera los cálculos vesiculares. (7)

Colangiocarcinoma (CCA)

El Colangiocarcinoma (CCA) es una neoplasia maligna hepática primaria que se origina de la transformación neoplásica de las células epiteliales de los conductos biliares intra y/o extra hepáticos (1).

Puede clasificarse de acuerdo a su localización anatómica en dos grandes grupos. Si se desarrolla dentro del parénquima hepático hasta el ligamento hepatoduodenal o borde libre del epiplón menor, donde se encuentra el inicio de la vía biliar principal, se denomina Colangiocarcinoma Intrahepático (CCI), mientras que su localización fuera del ligamento hepatoduodenal hasta la parte medial posterior de la porción descendente del duodeno donde desemboca la porción intrapancreática del Conducto Colédoco en la Ampolla Hepatopancreática o de Vaters, se denomina Colangiocarcinoma Extrahepático (CCE) (6,8,9).

Asimismo, el CCE se subdivide de acuerdo al límite establecido por el Conducto Biliar Común posterior al ligamento Hepatoduodenal, en Hiliar o también llamada Tumor de Klatskin (2cm por dentro de la bifurcación del Conducto Biliar Común) o en Distal, que a su vez puede ser dividido en Medio (debajo del conducto cístico hasta antes de la porción intrapancreática) o Distal propiamente dicho (la porción intrapancreática) con respecto a la porción del Conducto Colédoco que abarque (4, 9,10)

Con el objetivo de optimizar su diagnóstico y definir un mejor esquema de tratamiento, recientemente se establecieron nuevas clasificaciones para el Colangiocarcinoma como la de Bismuth Corlette (11) que precisa mejor el nivel de localización de los tumores situados en la porción Hiliar o Proximal del CCE.

Cuadro N 1: Clasificación Anatómica de Colangiocarcinoma Hiliar

Cuadro N 1: Clasificación de Bismuth Corlette (11)	
-	Tipo I: Tumor ubicado bajo la confluencia
-	Tipo II: Tumor ubicado en la confluencia
-	Tipo IIIa: Tumor con extensión al Hepático derecho
-	Tipo IIIb: Tumor con extensión al Hepático Izquierdo
-	Tipo IV: Tumor con extensión a ambos Conductos Hepáticos

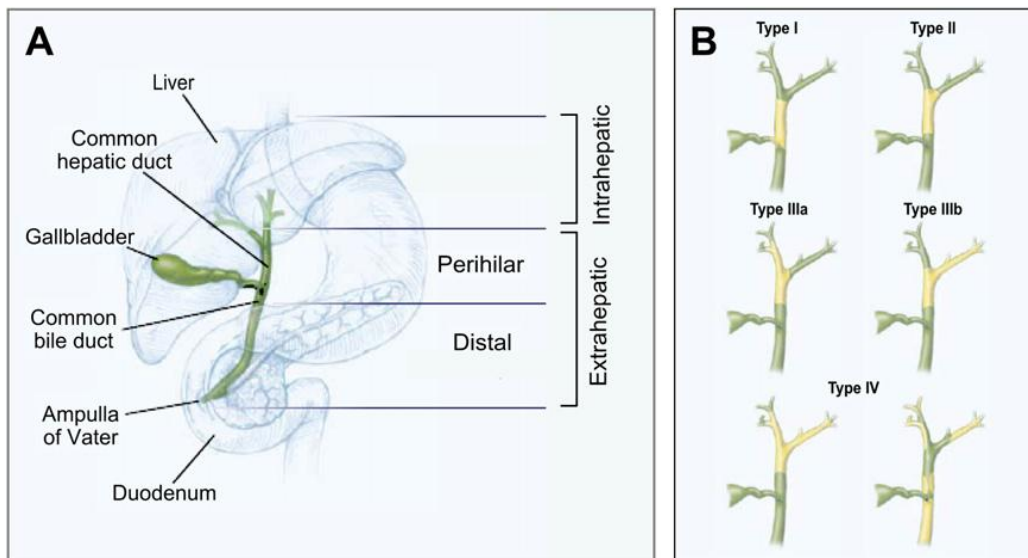


Fig.1 (A) Clasificación anatómica del Colangiocarcinoma. (B) La clasificación de Bismuth Corlette del Colangiocarcinoma hiliar ilustrado en 4 tipos (áreas amarillas representan la ocupación de la neoplasia). (Modified from de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers. N Engl J Med 1999;341:1369; with permission. Copyright _ 1999, Massachusetts Medical Society.)

Últimamente (2008) la American Joint Committee on Cancer simplifica la clasificación anatómica del Colangiocarcinoma en tres tipos: Intrahepático (CCI) cuando se desarrolla en el epitelio de los conductos biliares intrahepáticos. Perihiliar o del Hilio (CCH) cuando se origina en la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Extrahepático o Distal (CCE) cuando se origina en los conductos biliares extrahepáticos (12), la cual a su vez se subdivide en CCE medio y CCE distal propiamente dicho. No están consideradas como Colangiocarcinoma las neoplasias de Vesícula Biliar ni las de Ampolla de Vaters (13)

Con respecto a su tipo histológico más del 90 % de Neoplasias de vías biliares son Adenocarcinomas bien diferenciados productores de mucina. Además se mencionan entre otros tipos poco frecuentes al carcinoma escamoso, al carcinoma a células pequeñas y al sarcoma. (14)

En países como España destacan que la mayoría de los colangiocarcinomas son del tipo histológico adenocarcinoma ductal, sin embargo, suelen verse otros como los Adenocarcinomas papilar, mucinoso, mucoepidermoide y el cistoadenocarcinoma (15)

Macroscópicamente el Adenocarcinoma del conducto biliar puede clasificarse como esclerosante, nodular o papilar. El esclerosante o escirro constituye el 80 % de CCA con intensa reacción desmoplástica es altamente invasivo y con poca resecabilidad. Los nodulares tienen apariencia de anillos constrictivos con baja resecabilidad y los papilares son menos frecuentes, se proyectan como masas en la luz de los conductos. (16)

Por otro lado, el Colangiocarcinoma también puede distinguirse de acuerdo a su patrón de crecimiento en exofítico, polipoideo e infiltrativo (15) Sin embargo, otros autores señalan que según el patrón de crecimiento se distinguen tres formas para el CCE: infiltrativo periductal, papilar o intraductal y los formadores de masa, mientras que los CCI se presentan en su mayoría como masas intrahepáticas. (17)

Por su grado de diferenciación el Colangiocarcinoma se clasifica en:

- altamente diferenciado,
- medianamente diferenciado
- pobremente diferenciado.

Epidemiología

1. Incidencia

Los dos tipos más comunes de Cáncer de Hígado son el Hepatocarcinoma 80% y el Colangiocarcinoma 10-15% (18,19). Por lo tanto actualmente el Colangiocarcinoma constituye la segunda neoplasia hepática primaria más frecuente, lo que le da cierta relevancia. (13, 20, 21)

Algunos reportes consideran al Colangiocarcinoma como el 3 % de todas las neoplasias malignas del Tracto Gastrointestinal. (10). En décadas previas fue descrita una incidencia general del Colangiocarcinoma del 2 al 3 % en países como Chile y Argentina; con presentaciones menores en Estados Unidos donde se reportaba una incidencia de 1/100000 casos por año (22)

Sin embargo en años recientes se ha observado una marcada variación de la incidencia a nivel mundial, reflejando diferencias entre los factores de riesgo locales y factores genéticos (23). Es así que actualmente se registran incidencias de 5.5/100000 casos por año en Japón y de 7.3/ 100000 casos en Israel anualmente (24).

Otros estudios epidemiológicos señalan que la incidencia en general se ha incrementado en los países occidentales como los países de Norte América y Europa desde las décadas pasadas. (21, 25). Registrándose en Estados Unidos y Canadá 400 a 5000 nuevos casos por año (26)

Actualmente en Estados Unidos de acuerdo a la clasificación anatómica principal se describe que la incidencia de Colangiocarcinoma Intrahepático es de 095/

100000 habitantes y de Colangiocarcinoma Extrahepático es de 0.82/100000 habitantes por año (25,26). Siendo de esta manera considerada por algunos estudios un crecimiento progresivo de la incidencia y mortalidad para CCI, mientras que para CCE ésta permanece estable o levemente disminuida (13, 21, 27,28, 29)

2. Prevalencia

La prevalencia del Colangiocarcinoma en la población general constituye el 52 al 54 % en varones, con una proporción de 1.3 v/1 m a favor de varones (22). Se describe asimismo que el Colangiocarcinoma Intrahepático (CCI) tiene una prevalencia mayor en varones que en mujeres, mientras que el Colangiocarcinoma Extrahepático (CCE) es similar en ambos sexos (30,31).

Se ha observado la existencia de una alta prevalencia de Colangiocarcinoma en poblaciones Hispánicas (1.22/100000) y la menor prevalencia se registra en la población afroamericana comparada con pacientes de raza blanca (0.17-0.50/100000) (25,26, 30, 32, 33)

Con respecto al grupo etáreo, la edad promedio de presentación está entre la sexta y séptima década de la vida (34).

3. Factores de Riesgo: (Cuadro N°2)

- La Colangitis esclerosante primaria (CEP) es el factor de riesgo más importante de Colangiocarcinoma en el mundo occidental (35,36), con una prevalencia de 30-42 % de CCA. En el 50 % de pacientes con CCA, el diagnóstico de CEP es simultáneo o durante el primer año de diagnóstico (37). El riesgo de que un paciente con colangitis esclerosante primaria haga Colangiocarcinoma va del 7% al 40% (38, 39) aunque recientemente ese dato se ha modificado entre 10-15% (39). Se sabe que el 80% de pacientes con CEP tienen asociado el diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria, en su mayoría colitis ulcerativa, cuya prevalencia es de 70-100%

(40, 41,42). Sin embargo pocos pacientes con EII desarrollan Colangitis Esclerosante Primaria (43)

- Anormalidades Congénitas del Árbol Biliar: el Quiste Coledociano, la enfermedad de Caroli y las anormalidades de la unión Pancreato-biliar resultan en una mayor incidencia de malignidad en el tracto biliar (34). Especialmente la enfermedad de Caroli, la Fibrosis hepática congénita, y quistes del conducto biliar común tienen un 15 % de riesgo de desarrollar Colangiocarcinoma en la adultez. Ello se podría explicar en relación a la estenosis biliar e inflamación crónica que presentan (44).
- Litiasis de la vía biliar: la asociación entre CCA y Hepatolitiasis es largamente reconocida; los cálculos se pueden situar cerca o dentro del foco del tumor. Se describe que las células carcinomatosas se distribuyen a lo largo del conducto biliar que contiene el cálculo. Se han descrito alteraciones moleculares tales como inactivación del p16, incrementada expresión del COX-2, Prostaglandinas E-2, sobreexpresión del proto-oncogen C-Met y falta del supresor tumoral Homeobox gen 2 caudal relacionado (45). Además se menciona a la Colecistolitiasis como otro factor de riesgo importante, sobretudo por su asociación con el Tumor de Klatskin (46) aumentando de esta manera el riesgo de CCE con el tamaño del cálculo, calcificación del epitelio de la vesícula biliar (Vesícula de Porcelana) y duración de la enfermedad inflamatoria (47).
- Infecciones Virales Hepáticas: en Estados Unidos la prevalencia de Hepatitis C es 4 veces mayor en pacientes con CCA que en la población general (23); Hallazgos confirmados en Italia, Taiwan y Japón, donde la infección por Hepatitis C incrementa el riesgo de CCI más no así del CCE (48). El virus de hepatitis B y su relación con CCI es reconocida, con una incidencia alta en China, donde se encontró una prevalencia de hepatitis B con HBsAg positivo había incrementado de 9% a 48% de CCI comparado con la población normal (49).
- Otras infecciones virales: Los pacientes con infección por VIH tienen 6.4 veces más riesgo de desarrollar Colangiocarcinoma en comparación a la

población en general. Aunque es controversial dada la coexistencia de otras infecciones como la Hepatitis C. (50)

- Cirrosis Hepática: Cirrosis y la Cirrosis biliar primaria fueron más comúnmente relacionados con CCI y CCE respectivamente. La enfermedad hepática alcohólica también está relacionada con CCA (13). Es interesante mencionar que la cirrosis de origen infeccioso por el virus de la Hepatitis C se menciona como el principal factor de riesgo responsable del aumento de la incidencia del Colangiocarcinoma en los últimos años. (51,52).
- Infección por Parásitos: infestación por *Clonorchis sinensis* u *Ophistorchis viverrini* llevan a un riesgo incrementado de CCA. Ambos tremátodos son considerados como carcinógenos grado I por la OMS. La *C. sinensis* es endémica en el Sur de China, Japón, Corea y Taiwan por el consumo de pescado y mariscos crudos. La presencia del parásito en las vías biliares producen una respuesta inflamatoria crónica y luego transformación maligna de las células epiteliales (53). El *O. viverrini* tiene mayor prevalencia en Tailandia y Laos. Se asocia a colangitis, hepatomegalia y colecistitis. Menos del 10 % desarrollan CCA (54). En Tailandia el 80% de tumores de CCA son positivos para *O. Viverrini* mediante Reacción en Cadena de Polimerasa.
- Compuestos Tóxicos: Dioxinas: el Thorotrast (Dióxido de Thorium) (55,56) fue usado como contraste radiológico en 1920 hasta 1950 y se encontró que incrementaba el riesgo de CCA hasta en 300 veces comparado a la población general (57,58). Otros compuestos: Nitrosaminas (59-62) y Asbesto (63),
- El Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal sin poliposis - desorden hereditario autosómico dominante) tiene alto riesgo de desarrollar Cáncer de colon, de ovario, endometrio, cerebro y piel relacionado con la presencia de Colangiocarcinoma (64)
- La Papilomatosis biliar se relaciona con el Colangiocarcinoma en el 83% de los pacientes (65) y está caracterizada por múltiples papilomas de la vía biliar que acarrea un riesgo incrementado a desarrollar especialmente CCA papilar o CCA mucinoso (52).

- Estilos de Vida: se ha reportado la asociación de CCA y alcohol (66, 67, 68,69) Recientemente diabetes, obesidad y tabaquismo se han tomado en consideración como factor de riesgo principalmente para CCI (70,71). Además se ha comprobado que en pacientes obesos colecistectomizados, existe una alta respuesta inflamatoria y ello aumenta los niveles de oxystercoles, incrementando así el riesgo de desarrollar Colangiocarcinoma. (72).
- Otros Factores de Riesgo: hemocromatosis y Colitis Ulcerativa (50,73), Esfinteroplastía previa (74) e infección bacteriana por Salmonella tiphy (63)

Cabe mencionar que si bien los factores de riesgo son indicadores que aumenta el riesgo de padecer esta neoplasia maligna, en los últimos años se ha señalado que muchos de los casos de Colangiocarcinoma (más del 90 %) ocurren esporádicamente en pacientes sin factores de riesgo evidentes. (75)

Cuadro N ° 2 : Factores de Riesgo de Colangiocarcinoma
<ol style="list-style-type: none"> 1. Colangitis Esclerosante Primaria 2. Anormalidades Congénitas del Árbol Biliar: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Quiste Coledociano ✓ Enfermedad de Caroli ✓ Unión anormal Pancreato-biliar ✓ Fibrosis Hepática Congénita 3. Litiasis de Vía Biliar: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hepatolitiasis ✓ Coledocolitiasis ✓ Colecistolitiasis 4. Infecciones Virales: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hepatitis Viral (VHB, VHC) ✓ Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana 5. Enfermedad Hepática Crónica:

- ✓ Cirrosis Hepática: infecciosa, alcohólica, otra etiología.
- ✓ Cirrosis Biliar Primaria
- 6. Infección hepática por Parásitos:
 - ✓ Opisthorchis viverrini
 - ✓ Clonorchis sinensis
 - ✓ Schistosomiasis japonica
 - ✓ Áscaris.
- 7. Compuestos Tóxicos:
 - ✓ Dioxinas (Thorotrast)
 - ✓ Nitrosaminas
 - ✓ Asbestos
- 8. Síndrome de Lynch
- 9. Papilomatosis Biliar
- 10. Estilo de vida
 - ✓ Diabetes Mellitus
 - ✓ Obesidad
 - ✓ Alcohol
 - ✓ Tabaco
- 11. Otros:
 - ✓ Hemocromatosis
 - ✓ Enfermedad Intestinal Inflamatoria: Colitis Ulcerativa
 - ✓ Colectomía previa.
 - ✓ Esfinteroplastía previa

4. Mortalidad

En los últimos años se ha reportado un aumento de la tasa de mortalidad a nivel mundial, especialmente en relación al Colangiocarcinoma Intrahepático (25). Contrario a lo que mencionan otros autores que aseguran que el avance tecnológico y el menor tiempo quirúrgico ha mejorado en la última década la mortalidad en rango de 5% a 10% (76,77).

El CCA es responsable del 1.3 % a 2.6 % de las muertes anuales relacionadas a cáncer a nivel mundial (26). Es así que países como Chile y Japón tienen las tasas más altas de mortalidad en el mundo, seguido del Este Asiático y la India; mientras que la menor tasa de mortalidad la tiene Australia (23,78).

Desde que Whipple describió la Pancreatoduodenectomía en 1935, ésta constituye la cirugía de elección de tumores de vía biliar distal. Con una mortalidad < 5%. (79) Sin embargo, de manera general, la mortalidad quirúrgica en cirugía resectiva es actualmente de 10% (63), demostrando una mejora en comparación a cifras de 32-46% (80,81, 82, 83) hace más de 10 años.

Asimismo la morbilidad siguiendo a la resección de CCA es alta, del rango del 31% al 85%. La mayoría relacionadas al árbol biliar incluyendo abscesos, pérdida de bilis y líquido pancreático, colangitis, otros incluyen hemorragias e infecciones (16).

Otros estudios mencionan como principales causas de morbilidad a las siguientes complicaciones Post Operatorias (84)

- ♣ Hemoperitoneo
- ♣ Fistula Biliar
- ♣ Coleperitoneo
- ♣ Fistula entérica
- ♣ Absceso intrabdominal
- ♣ Peritonitis generalizada
- ♣ Obstrucción de la derivación biliodigestiva
- ♣ Colangitis

Con respecto a los casos irresecables, la mortalidad es del 100% a 6 meses - 1 año posterior al diagnóstico ocasionado principalmente por insuficiencia hepática o infecciones oportunistas. (84)

5. Tiempo de Supervivencia

Hace más de 10 años la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes a quienes se les había practicado cirugía radical era de 8 a 40-5% (10,80). En los últimos años la pancreatoduodenectomía se ha establecido como tratamiento de elección para el CCA medio y distal (85) y a pesar de resultar una cirugía óptima, el rango de supervivencia a 5 años es del 13% al 44% (76,86). Algunas bibliografías señalan un tiempo de sobrevida de pacientes con Colangiocarcinoma sometidos a cirugía fue mayor a 24 meses (18,87).

Por otro lado la Sobrevida de Colangiocarcinoma en estadíos avanzados es menor de 2 años. (74). Siendo los Adenocarcinomas pobremente diferenciados los que están relacionados a una tasa de supervivencia a 5 años más baja y a una más frecuente extensión ganglionar. (88)

Cuadro N 3: SUPERVIVENCIA del CCA a 5 años según localización
Colangiocarcinoma Intrahepático: supervivencia relativa a 5 años. <ul style="list-style-type: none">- Localizado 15%- Regional 6%- Distante 2%
Colangiocarcinoma Extrahepático: supervivencia relativa a 5 años. <ul style="list-style-type: none">- Localizado 30%- Regional 24%- Distante 2%

6. Factores Pronósticos

Los factores pronósticos del Colangiocarcinoma dependen principalmente del compromiso ganglionar, el compromiso vascular y el grado de infiltración (50,73)

La supervivencia mejora en el tiempo en relación a una buena resección quirúrgica, al nivel de bilirrubina total <10 mg/dl y al tipo histológico altamente diferenciado, a la ausencia de ganglios y a la resección sistemática del lóbulo caudado. (89,90). Los márgenes quirúrgicos libres de neoplasia son un factor importantísimo con respecto a la tasa de supervivencia y a la tasa de recurrencia (91)

Con respecto a los factores de mal pronóstico para Colangiocarcinoma se deben considerar a los marcadores tumorales insuficientes, la resección quirúrgica invasiva y la insensibilidad a la quimioterapia y radioterapia. (87,92)

Cabe mencionar que el compromiso linfático está presente en el 55% de los pacientes con CCA sometidos a cirugía, a mayor compromiso ganglionar o extensión a ganglios para-aórticos se asocian a un peor pronóstico, con supervivencia a 5 años de 14% para pacientes con compromiso ganglionar regional y 12% para compromiso para-aórtico. (93)

Asimismo la invasión perineural del Colangiocarcinoma constituye el 85% a 88%, lo cual significa que la tumoración no permanece en el órgano primario sino que ha invadido otros órganos con lesiones metastásicas o que existen células residuales del tumor en la cavidad abdominal. Este hallazgo es sinónimo de muy mal pronóstico. (94)

La invasión de Vena Porta es un factor pronostico importante en CCA, con una bajísima tasa de supervivencia a 5 años, siendo de 9.9%. (95)

Patogénesis

Todos los factores de riesgo mencionados tienen en común el condicionar una inflamación crónica del epitelio de la vía biliar que a largo plazo predispone a la transformación de los colangiocitos en células neoplásicas. La inflamación crónica y la colestasis se han relacionado con el proceso de carcinogénesis en el Colangiocarcinoma. Ambas condiciones promueven la formación de los cuatro fenotipos principales del cáncer: (1) proliferación celular autónoma; (2) invasión/metástasis; (3) evasión de la senectud o envejecimiento celular; y (4) evasión de la muerte celular [96,97]. Una variedad de alteraciones moleculares se han descrito en la formación de estos fenotipos carcinogénicos [96, 97,98]. La inflamación crónica resulta en la expresión de múltiples citoquinas y quimiocinas por los colangiocitos y las células inflamatorias. [96, 97, 98,99].

Teniendo como base la etiopatogenia del Colangiocarcinoma, se han formulado teorías sobre los factores que influyen en su formación. Se han realizado estudios en los que demuestran que en la mutación de genes como K-ras, C-mic, C-neu, C-erb-B-2, C-met y los genes supresores Bcl2 y P53 (100,101) influyen diversos carcinógenos cuyo fin es el cambio de las células madre, principalmente las cercanas a la triada portal (101) Por otro lado se estableció que el Colangiocarcinoma Intrahepático presenta una mayor sobre expresión de ciclina D1 y D2 comparado con el Colangiocarcinoma Extrahepático. Contrario a ello, éstos últimos expresan el supresor p53 cuando es comparado con lesiones más proximales.

Otros estudios sobre la patogénesis del Colangiocarcinoma mencionan que los mecanismos de la infección y/o inflamación crónica del epitelio de la vía biliar podrían resultar de origen multifactorial. Explica que el daño provocado al tracto biliar es consecuencia de un mecanismo de migración de fluidos, toxinas metabólicas y procesos inmunopatológicos. (102) Ello resultaría en una proliferación de fibroblastos y una sobreexpresión de factores transformadores del crecimiento. (103) y metaloproteinasas (104). Subsecuentemente la activación de células efectoras dependientes de las citocinas resulta en estrés oxidativo que

causa citotoxicidad y mutagenesis. Se caracterizaría por daño al ADN con un malfuncionamiento de la reparación de los errores del sistema y la regulación aberrante de la apoptosis celular.

El proceso de carcinogénesis del epitelio de la vía biliar es un proceso que involucra la transformación desde la hiperplasia a la displasia y posteriormente al carcinoma. La inflamación crónica, el daño celular y la obstrucción parcial del flujo de bilis resulta en estasis biliar y una exposición crónica de los colangiocitos a la actividad carcinogénica del flujo biliar, el cual contiene altos niveles de oxysterol y compuestos oxigenados derivados del colesterol. (105,106)

Entonces la injuria de la vía biliar de diversas causas resulta en la inflamación celular y la liberación de citocinas proinflamatorias con un incremento de óxido nítrico lo cual favorecería la posibilidad de mutaciones oncogénicas. Toda esta evidencia confirma que la patogénesis del Colangiocarcinoma está mediada por la inflamación crónica. Ello incluso es respaldado por un estudio reciente que demuestra que los pacientes con un índice de neutrófilos /linfocitos mayor de 5 presenta tumoraciones de gran tamaño con lesiones satélites intrahepáticas, invasión microvascular y compromiso de nódulos linfáticos, prediciendo un pronóstico pobre en pacientes sometidos a cirugía. Podría explicarse que existe una respuesta inmune linfocitaria débil ante el tumor y la liberación de citocinas que podrían estimular el crecimiento de la neoplasia (107)

Por otro lado, algunos estudios mencionan el proceso de la hipermetilación y la inactivación de un número de inhibidores del ciclo celular así como la represión de muchos genes supresores tumorales ocurren en el 83% de pacientes con Colangiocarcinoma (118,119). La inactivación del gen supresor tumoral *Semaforin 3B* ha sido descrito como metilado en 100% de los casos estudiados (110). Además mutaciones hereditarias que afectan los genes de reparación del ADN han sido fuertemente asociados con un mayor riesgo de CCA (119). La inactivación de estos genes lleva a las células a evitar la apoptosis y consecuentemente a una proliferación irrestricta y vigorosa en la patogénesis del

CCA. Asimismo el incremento de la activación de micro ARNs tales como miR-141, miR-200b y miR-21 envueltos en el ritmo circadiano y supresión tumoral, ha sido demostrado en pacientes con Colangiocarcinoma (111)

En los últimos años las investigaciones continúan postulando nuevas teorías. Durante el año 2010 se realizó un estudio en el cual se resalta la importancia de las Stem Cells o Células Madre Progenitoras involucradas en el proceso de carcinogénesis del Colangiocarcinoma (112). Esto explica que cuando una célula madre hepática en su proceso de diferenciación se transforma en una célula cancerígena, lo puede hacer bajo 2 fenotipos: el hepatocelular o el colangiocelular (113) Se han identificado nichos de células madre en los canales de Hering o Conductos Biliares. (113) Recientemente se encontró otro grupo de las mismas células madre localizados en la base de las glándulas peribiliares a lo largo del árbol biliar (114) Las glándulas peribiliares se ubican desde los conductos segmentarios intrahepáticos y aumentan su densidad a nivel del conducto cístico, hilio y región periampular, zona del árbol biliar extrahepática. (114) Es así que se formula la hipótesis en el presente estudio de que el origen del Colangiocarcinoma Intrahepático tiene 2 posibilidades de desarrollo, tanto a partir de células madre de los conductos de Hering o de las células madre de las glándulas peribiliares. Y ello podría explicar las diferencias epidemiológicas entre el CCI y el CCE. (115)

Diagnóstico del Colangiocarcinoma (CCA)

El diagnóstico de Colangiocarcinoma es difícil de hacer debido al curso silencioso que caracteriza a su crecimiento, la baja especificidad de las modalidades diagnósticas y la falta de criterio diagnósticos absolutos. La mayoría de los pacientes con Colangiocarcinoma desarrollan sintomatología solo en estadios avanzados de la enfermedad, y la presentación clínica depende del estadio tumoral, de la localización y del patrón de crecimiento. Aunque el diagnóstico temprano es necesario para mejorar la supervivencia de los pacientes con Colangiocarcinoma, no existe un método efectivamente comprobado que permita detectarlo a tiempo. El marcador tumoral más empleado para el diagnóstico es el

antígeno carbohidrato (CA 19.9). Sin embargo también puede elevarse en presencia de otras neoplasias así como condiciones benignas como colangitis y hepatolitiasis. Es así que el diagnóstico requiere un alto nivel de sospecha del cuadro clínico apropiado y la confirmación de la constelación clínica, laboratorial, endoscópica y radiológica (PCRE, colangioresonancia, TEM helicoidal, colangiografía transparieto hepática) (116). El diagnóstico anátomo patológico es definitivo para la identificación del Colangiocarcinoma, ya que permite definir el tipo histológico, grado de diferenciación y extensión de la neoplasia.

➤ **Manifestaciones Clínicas**

Se describe como manifestaciones clínicas frecuentes al dolor en hipocondrio derecho, ictericia progresiva (90%), baja de peso, prurito que precede a la ictericia, colangitis (10-30%) (22), e incluso un estado asintomático con aumento de Fosfatasa alcalina (18)

Sin embargo se han distinguido las características entre los distintos tipos de Colangiocarcinoma, mencionándose que existe como síntoma predominante en el Colangiocarcinoma Extrahepático, la ictericia. Mientras que en el Colangiocarcinoma Intrahepático, predomina el dolor abdominal. (117) Interpretándose de esta manera que cuanto más distal sea la localización del Colangiocarcinoma, el cuadro clínico se presenta con síntomas y signos de obstrucción de vía biliar. Mientras que el Colangiocarcinoma Intrahepático, la obstrucción es de presentación tardía por las múltiples vías de drenaje. (CC 7)

El Colangiocarcinoma se caracteriza por una tasa de crecimiento lento y una baja probabilidad de metástasis. Sin embargo, por presentar síntomas tardíos y por su proximidad a importantes estructuras vasculares del hilio hepático y por su capacidad de invadir el tejido perineural, es raramente curativo al momento de diagnóstico (119) y en su mayoría no pueden acceder al tratamiento quirúrgico. (120)

Se debe tomar en consideración los diversos diagnósticos diferenciales ante cuadros clínicos similares como procesos inflamatorios crónicos de vía biliar por LES, enfermedad de Wegener, Panarteritis Nodosa, Síndrome de Sjogren (121)

➤ **Exámenes Auxiliares y Diagnóstico por Imágenes**

Los pacientes con Colangiocarcinoma presentan un patrón colestásico (aumento de nivel de Bilirrubina total a predominio de Bilirrubina Directa, de Fosfatasa Alcalina y de Gamma Glutamil Transpeptidasa).

Con respecto a los marcadores tumorales, se sabe que el Ca 19.9 no es específico porque también se incrementa en Cáncer gástrico, colorrectal, de esófago y en el Hepatocarcinoma ya que se trata de un producto de la síntesis de células del epitelio del conducto biliar y pancreático en personas normales y se eleva en neoplasias (122,123) Sin embargo cuando es > 5.2 n/ml o 180 U/ml su sensibilidad es de 100% y su especificidad de 78% (124)

Asimismo el diagnóstico más certero lo proporcionan los estudios imagenológicos. La Ecografía abdominal es el estudio inicial que confirma si hay o no dilatación de la vía biliar. La Tomografía helicoidal multicorte permite un diagnóstico más preciso con el empleo con fases de contraste arterial y venoso. Este procedimiento visualiza la dilatación de la vía biliar, la ubicación del tumor, la indemnidad o compromiso vascular del hilio hepático y la presencia de adenopatías (125). Sin embargo los estudios de Resonancia Magnética son de elección para la lesión hiliar. (126) La Colangiorensonancia magnética es el examen más útil para el diagnóstico del CCA ya que describe la anatomía del árbol biliar, la extensión regional de la neoplasia y si existen o no lesiones metastásicas. (127) además de evaluar la vía biliar por encima y por debajo de la obstrucción, describir el parénquima hepático y por lo tanto detectar lesiones intrahepáticas y definir la causa de ictericia y su comportamiento anatómico (128)

Sin embargo la toma de biopsia por la Pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica (PCRE) constituye la herramienta más útil para el diagnóstico histopatológico del Colangiocarcinoma, con una sensibilidad para la citología por cepillado de 37 a 63% y una especificidad de 89 a 100%. (129)

Con respecto a la ultrasonografía endoscópica, es un estudio imagenológico que evita la contaminación que ocasiona la PCRE (130) y es más sensible que la Tomografía Axial Computarizada y Angiografía para evaluar el comportamiento vascular del sistema portal. La técnica de Tomografía por Emisión de Positrones es muy útil para evaluar la presencia de metástasis escondidas.

Estadaje

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) estableció un sistema que describe el estadaje del cáncer del conducto de vía biliar o Colangiocarcinoma. Actualmente existen 3 diferentes clasificaciones o sistemas de estadaje dependiendo de la localización del Colangiocarcinoma.

a. Colangiocarcinoma Intrahepático:

T categorías:

- ♣ TX: No existe descripción de la extensión del tumor por información incompleta
- ♣ T0: No hay evidencia de la presencia del tumor primario
- ♣ Tis: Células cancerígenas solo crecen en la mucosa (la capa más interna del epitelio del conducto biliar) y no han invadido las capas más profundas del conducto biliar. También se conoce a este Estadío como carcinoma intramucoso y previamente como Carcinoma in Situ.
- ♣ T1: Tumor único que ha crecido en las capas más profundas de la pared del conducto biliar pero aun permanecen localizados. No hay extensión a vasos sanguíneos.

- ♣ T2: Se divide en 2 grupos:
 - □T2a: Tumor único que ha crecido a través de la pared del conducto biliar e invade vasos sanguíneos.
 - □T2b: 2 o más tumores, que pueden o no haber invadido vasos sanguíneos.
- ♣ T3: La neoplasia se ha extendido hacia las estructuras cercanas como el intestino, estomago, conducto biliar común, pared abdominal, diafragma o nódulos linfáticos alrededor de la vena porta.
- ♣ T4: El cáncer se ha propagado al hígado debido a su crecimiento a través de los conductos biliares.

N categorías

- ♣ NX: los ganglios regionales cercanos a la lesión no pueden ser evaluados. .
- ♣ N0: No hay invasión de ganglios linfáticos regionales.
- ♣ N1: el cáncer ha invadido ganglios linfáticos regionales. .

M categorías

- ♣ M0: El cáncer no se ha expandido a tejidos u órganos por fuera del conducto biliar.
- ♣ M1: el cáncer se ha expandido a tejidos u órganos por fuera del conducto biliar.

Estadíaje del CCI

Una vez que se han determinado las categorías, se combina esta información en un proceso denominado Agrupación por estadíaje que describe desde un estadio poco avanzado hasta el más avanzado.

- ♣ Estadío 0 (Tis, N0, M0): El cáncer solo ha crecido en la capa más interna del conducto biliar (Tis) y no ha invadido ganglios linfáticos regionales (N0) o sitios a distancia (M0)

- ♣ Estadío I (T1, N0, M0): El cáncer es un tumor único que ha invadido las capas más profundas de la pared del conducto biliar (T1) pero no ha invadido vasos sanguíneos. No invade tampoco nódulos linfáticos ni sitios a distancia.
- ♣ Estadío II (T2, N0, M0): El cáncer puede ser un tumor único que ha invadido vasos sanguíneos (T2a) o múltiples tumores (T2b). El cáncer no ha invadido nódulos linfáticos o ningún órgano o estructura cercana.
- ♣ Estadío III (T3, N0, M0): El cáncer ha crecido hacia las estructuras cercanas como el duodeno, colon, estómago, pared abdominal, diafragma o nódulos linfáticos alrededor de la vena porta (t3). No hay invasión de nódulos linfáticos o sitios a distancia.
- ♣ Estadío IV: dividido en 2 grupos:
 - Estadío IVA (T4, N0, M0) OR (cualquier T, N1, M0): Cualquier cáncer que haya invadido el Hígado por los conductos biliares o que haya crecido hacia los nódulos linfáticos. No hay metástasis a distancia.
 - Estadío IVB (cualquier T, cualquier N, M1): Cualquier cáncer que haya invadido sitios a distancia.

b. Colangiocarcinoma Extrahepático Perihiliar o Tumor de Klatskin

T categorías

- ♣ TX: No existe descripción de la extensión del tumor por información incompleta
- ♣ T0: No hay evidencia de la presencia del tumor primario
- ♣ Tis: Células cancerígenas solo crecen en la mucosa (la capa más interna del epitelio del conducto biliar) y no han invadido las capas más profundas del conducto biliar. También se conoce a este estadío como carcinoma intramucoso y previamente como Carcinoma in Situ.
- ♣ T1: Tumor único que ha crecido en las capas más profundas de la pared del conducto biliar como la capa muscular o capa fibrosa profunda

- ♣ T2: El tumor ha invadido a través de la pared del conducto biliar un tejido cercano
 - □T2a: Tumor único que ha crecido a través de la pared del conducto biliar e invade la grasa periférica
 - □T2b: el tumor, ha crecido a través de la pared del conducto biliar e invade tejido hepático cercano.
- ♣ T3: La neoplasia se ha extendido hacia las ramas principales de los principales vasos sanguíneos hepáticos de un lado (Vena Porta y Arteria Hepática).
- ♣ T4: El cáncer ha crecido dentro de los principales vasos sanguíneos del hígado (Vena Porta y Arteria Hepática Común) o a las ramas de estos vasos en ambos lados o el cáncer ha crecido directamente en los otros conductos biliares mientras que parte del tumor está creciendo en uno de los vasos sanguíneos.

N categorías

- ♣ NX: los ganglios regionales cercanos a la lesión no pueden ser evaluados. .
- ♣ N0: No hay invasión de ganglios linfáticos regionales.
- ♣ N1: el cáncer ha invadido ganglios linfáticos regionales como los cercanos al conducto cístico, conducto hepático común, arteria hepática o vena porta.
- ♣ N2: El cáncer ha invadido los nódulos linfáticos lejanos del tumor como los que rodean los grandes vasos del abdomen (aorta, vena cava, tronco celiaco y la arteria mesentérica superior)

M categorías

- ♣ M0: El cáncer no se ha expandido a tejidos u órganos por fuera del conducto biliar.
- ♣ M1: el cáncer se ha expandido a tejidos u órganos por fuera del conducto biliar.

Estadaje Colangiocarcinoma Extrahepático Perihiliar

- ♣ Estadío 0 (Tis, N0, M0): El cáncer solo ha crecido en la mucosa (capa más interna del conducto biliar) y no ha invadido capas más profundas del conducto biliar (Tis) No ha invadido ganglios linfáticos regionales (N0) o sitios a distancia (M0)
- ♣ Estadío I (T1, N0, M0): El cáncer ha invadido las capas más profundas de la pared del conducto biliar (T1) como la capa muscular o tejido fibroso subyacente. No invade tampoco nódulos linfáticos ni sitios a distancia.
- ♣ Estadío II (T2, N0, M0): El cáncer es un tumor único que ha crecido a través de la pared del conducto biliar e invade la grasa periférica (T2a) o tejido hepático (T2b). El cáncer no ha invadido nódulos linfáticos o ningún órgano o estructura cercana.
- ♣ Estadío III : se divide en dos categorías:
 - Estadío III A (T3, N0, M0): El cáncer ha se ha extendido hacia las ramas principales de los principales vasos sanguíneos hepáticos de un lado (Vena Porta y Arteria Hepática) (T3). No hay invasión de nódulos linfáticos o sitios a distancia.
 - Estadío III B (T1-T3, N1, M0): El cáncer ha crecido hacia las capas más profundas de la pared del conducto biliar. (T1) y puede haber invadido a través de la pared a la grasa periférica o al tejido hepático (T2). El cáncer puede haber crecido en las ramas de los vasos principales del hígado de un lado (T3). Las células cancerígenas se encuentran en nódulos linfáticos cercanos (N1) No existe expansión a distancia (M0).
- ♣ Estadío IV: dividido en 2 grupos:
 - Estadío IVA (T4, N0-1, M0): El cáncer está creciendo dentro de los principales vasos sanguíneos del Hígado (Vena Porta o Arteria Hepática Común), está creciendo en las ramas de estos vasos en ambos lados o parte del cáncer está creciendo directamente dentro del conducto biliar mientras que otra parte del tumor crece en uno de

los vasos principales (T4). El cáncer puede invadir nódulos linfáticos (N0 o N1) pero no hay metástasis a distancia.

- Estadío IVB (cualquier T, N2, M0) o (cualquier T, cualquier N, M1): el cáncer puede haber invadido ganglios linfáticos por fuera del tumor (N2) o ha invadido sitios a distancia (tejidos u órganos fuera del conducto biliar) como pulmones o huesos (M1)

c. Colangiocarcinoma Extrahepático Distal

T categorías

- ♣TX: No existe descripción de la extensión del tumor por información incompleta
- ♣T0: No hay evidencia de la presencia del tumor primario
- ♣Tis: Células cancerígenas solo crecen en la mucosa (la capa más interna del epitelio del conducto biliar) y no han invadido las capas más profundas del conducto biliar. También se conoce a este Estadío como carcinoma intramucoso y previamente como Carcinoma in Situ.
- ♣T1: Tumor único que ha crecido en las capas más profundas de la pared del conducto biliar pero sigue en el conducto biliar.
- ♣T2: El tumor ha crecido a través de las paredes del conducto biliar pero no ha invadido estructuras cercanas.
- ♣T3: La neoplasia se ha extendido hacia estructuras cercanas como el hígado, la vesicular biliar, el páncreas o el duodeno. Pero no ha invadido vasos sanguíneos principales que nutren al estómago o intestinos (Tronco celiaco y Arteria Mesentérica Superior)
- ♣T4: El cáncer ha crecido dentro de uno de los vasos sanguíneos que irriga al estómago o intestinos (Tronco celiaco y Arteria Mesentérica Superior)

N categorías

- ♣NX: los ganglios regionales cercanos a la lesión no pueden ser evaluados. .
- ♣N0: No hay invasión de ganglios linfáticos regionales.
- ♣N1: el cáncer ha invadido ganglios linfáticos regionales.

M categorías

- ♣ M0: El cáncer no se ha expandido a tejidos u órganos por fuera del conducto biliar.
- ♣ M1: el cáncer se ha expandido a tejidos u órganos por fuera del conducto biliar

Estadía de del CCE distal

- ♣ Estadío 0 (Tis, N0, M0): El cáncer solo ha crecido en la capa más interna del conducto biliar (Tis) y no ha invadido ganglios linfáticos regionales (N0) o sitios a distancia (M0)
- ♣ Estadío IA (T1, N0, M0): El cáncer ha invadido las capas más profundas de la pared del conducto biliar (T1) pero no ha invadido todo el trayecto a través de la pared. No invade tampoco nódulos linfáticos ni sitios a distancia.
- ♣ Estadío IB (T2, N0, M0): El cáncer ha crecido en el conducto biliar (T2) pero no ha invadido órganos o estructuras cercanas o no ha invadido nódulos linfáticos (N0) o metástasis a distancia (M0)
- ♣ Estadío II A (T3, N0, M0): El cáncer ha crecido hacia las estructuras cercanas como el hígado, vesicular biliar, páncreas o el duodeno pero no hay invasión de los vasos sanguíneos principales del estómago e intestinos (Tronco celiaco y Art. Mesentérica Superior) (T3). No hay invasión de nódulos linfáticos o sitios a distancia.
- ♣ Estadío IIB (T1 t2 T3; N1; M0): El cáncer puede o no haber invadido órganos cercanos fuera del conducto biliar. Ha invadido nódulos linfáticos (N1) pero no ha hecho metástasis a distancia.
- ♣ Estadío III (T4, cualquier N, M0): El cáncer ha crecido en una o dos de los vasos sanguíneos principales que irrigan el estómago e intestinos (T4). Podría haber o no haber invasión a nódulos linfáticos pero no hay metástasis a distancia,
- ♣ Estadío IV (cualquier T, cualquier N, M1): El cáncer ha invadido sitios a distancia (M1)

En general, muchos de los estadios III y IV son de carácter irresecable pero puede haber excepciones. La resecabilidad se basa en el tamaño y localización del tumor, cuanto se haya extendido y si la persona es o no lo suficientemente saludable para tolerar el procedimiento quirúrgico.

El objetivo fundamental de la estadificación preoperatoria es determinar la resecabilidad. En este sentido existen 4 puntos críticos a determinar: la extensión local dentro del árbol biliar, la invasión vascular, la presencia o no de atrofia lobar hepática y la presencia de metástasis intrahepáticas y a distancia. Dentro de los estudios por imágenes para evaluar la extensión local, utilizamos la tomografía y la colangiografía.

Tratamiento

✓ Quirúrgico

La resección completa con márgenes negativos es el único tratamiento con potencial de cura y una tasa de supervivencia a 5 años entre 20 a 40% para el CCI (131).

La resecabilidad del tumor depende de excluir metástasis peritoneal, metástasis ganglionar a distancia o de invasión vascular mayor (132).

Son criterios de exclusión quirúrgica la invasión de Vena Porta o Arteria Hepática contralateral y metástasis ganglionar a través del ligamento hepatoduodenal (133)

Algunos autores mencionan que de acuerdo al tipo de resección quirúrgica, la segmentectomía o lobectomía son lo indicado para CCI solitario. Además de la remoción concomitante del Lóbulo Caudado ya que de esta manera se elimina el sitio de mayor recurrencia del CCA. (134)

La Revista Médica de Chile menciona algunos ejemplos de tipos de resección de acuerdo a localización anatómica describiendo las siguientes técnicas: (63)

- ♣ CCA Intrahepático: resección hepática. Supervivencia a 5 años del 79% sin compromiso ganglionar y 1 cm de margen negativo.
- ♣ Tumores más grandes: Resección hepática extendida. Si son irresecables realizar ablación por radiofrecuencia. Vía abierta o vía laparoscópica.
- ♣ Tumor hiliar o de Klatskin: resección de vía biliar con o sin resección hepática más linfadenectomía y anastomosis biliodigestiva.
 - ✓ Tipo I y II: resección de vía extrahepática + colecistectomía + linfadenectomía + anastomosis hepato yeyunal en Y de Roux.
 - ✓ Tipo III: lo anterior + lobectomía hepática derecha o izquierda
 - ✓ Tipo IV: resección de vía biliar+ vesícula + linfadenectomía + lobectomía hepática extendida mortalidad quirúrgica de cirugía resectiva: 10%

Por otro lado se menciona que la Hemipatectomía con o sin Pancreatoduodenectomía además de resección de conducto biliar Extrahepático y linfadenectomía regional ha sido recientemente reconocida como tratamiento Standard curativo para CCA hiliar. (135, 136, 137,138)

También mencionan que durante la hepatectomía izquierda la remoción del lóbulo de Spiegel es necesaria para los tumores IIIb de Bismuth Corlette; mientras que su eficiencia para los CCA hiliares I-IIIa están siendo evaluados (139)

La pancreatoduodenectomía constituye el tratamiento de elección para el CCA medio y distal (85)

Solo el 33 –50 % son tumores resecables y de estos, solo el 28% tienen márgenes histológicos negativos (140)

La morbilidad temprana y mortalidad durante los 30 primeros días tiene un índice alto posterior al procedimiento quirúrgico, mientras que las complicaciones a largo plazo ocurren con mayor frecuencia tras la aplicación de terapia endoscópica (141).

✓ **Trasplante Hepático**

El trasplante de hígado para Colangiocarcinoma es controversial. En series multicéntricas, los resultados a 3 años son insatisfactorios con rango de supervivencia de menos del 30% (142). En un protocolo de investigación, en el cual fueron seleccionados un grupo de pacientes con CCA, se demostró que el trasplante de hígado combinado con radiación externa más 5FU y braquiterapia tuvo una mayor supervivencia a 5 años por un mejor control de la recurrencias locales (143,144). Sin embargo esta opción terapéutica depende de la disponibilidad de donantes, de factores de enfermedad del paciente y del tiempo de espera para hallar un donante compatible

✓ **Quimioterapia**

La quimioterapia neo-adyuvante es una opción para pacientes seleccionados. La quimiorradiación pre-operatoria ha mejorado el porcentaje de supervivencia a 1,3 y 5 años pero requiere más confirmación (145). Sin embargo el rol de la quimioterapia sigue siendo pobre en el tratamiento del Colangiocarcinoma (28,34) y sus resultados aún son discutibles (146)

✓ **Radioterapia**

El uso de radiación post operatorio con o sin radioterapia intraoperatoria y radioterapia intraluminal o braquiterapia no ha tenido resultados significativamente benéficos luego de la resección tumoral (147)

La respuesta de la célula del Colangiocarcinoma es tan pobre que la Radioterapia se ha abandonado en varios centros, por el contrario se le ha asociado a mayor deterioro, menos calidad de vida y mayor morbilidad como sangrado, obstrucción intestinal, descompensación hepática (148)

Sin embargo muchos estudios han demostrado que la radioterapia adyuvante puede ser beneficiosa en pacientes con resección con márgenes positivos (149,150)

✓ **Terapia Paliativa**

La resección paliativa es beneficiosa en pacientes con CCA distal e hilar (151). Otros estudios señalan que los tratamientos intervencionistas se prefieren porque presentan complicaciones de menor importancia largo plazo. (152)

La necesidad de drenar la vía biliar en el preoperatorio en estos pacientes permanece en debate. El drenaje biliar puede ser realizado en forma percutánea o endoscópica; ya sea a través de un drenaje nasobiliar o la colocación de una prótesis biliar.

La colocación de stents es la terapia paliativa de primera elección en pacientes con CCA hilar y CCA distal con una corta expectativa de vida (152). La colocación de estas endoprótesis en general es exitosa e 84-96% pacientes (153). Sin embargo un drenaje exitoso (disminución del nivel de bilirrubina total > 30-50%) solo se alcanza en 69-91% de las estenosis Bismuth tipo I y II y 15-73% de los tumores Bismuth tipo III y IV. Esto se ve reflejado en el tiempo de supervivencia según la clasificación de Bismuth Corlette:

- ♣ Bismuth Tipo I 149-160 días
- ♣ Bismuth Tipo II 84-131 días
- ♣ Bismuth Tipo III 62-70 días

En casos seleccionados con CCA distal se puede considerar una terapia con colocación de bypass quirúrgico. (154)

Por otro lado, dos estudios recientemente mostraron un significativo beneficio de supervivencia en pacientes con Colangiocarcinoma irresecable al aplicárseles Terapia Fotodinámica (155.156). Uno de ellos incluso mostró mejora en la calidad de vida posterior a la aplicación de dicho tratamiento con colocación de stent. (156)

La terapia fotodinámica, basada en la administración a los pacientes de sustancias fotosensibles que al ser expuestas a la luz inicia un proceso fotosensible de la sustancia que en presencia de una molécula de oxígeno condiciona la muerte celular por apoptosis o necrosis, produce oclusión de pequeños vasos que nutren al tumor (157), tiene la facultad de combinar el tratamiento para la colestasis y reducir la tasa de crecimiento del tumor, siendo la primera opción de tratamiento que ha demostrado eficacia en dos estudios. Demostró una mejora de la sobrevida, ictericia, calidad de vida y puede repetirse sin perder eficacia. (152) Sus efectos colaterales son raros e incluye fototoxicidad.

Terapia Neo-adyuvante: El tratamiento para CCA puede ser adyuvante o Neo-adyuvante.

2. Introducción

2.1. Línea de Investigación

Área de Investigación: Ciencias Clínicas. Aspectos Epidemiológicos y Clínico – Patológicos del Colangiocarcinoma.

2.2 Descripción del Proyecto

Tipo de Estudio: descriptivo, retrospectivo longitudinal

2.3. Planteamiento del Problema

De acuerdo al Informe de la OPS “Salud en las Américas 2007” señala que las neoplasias entre 1990 al 2004 se incrementaron del 96.2/100,000 a 108.4/100,000 habitantes con un incremento de la tasa de mortalidad que se estableció en 15.6

muerres por cada 100,000 habitantes (158: OPS/OMS Salud en las Américas 2007-Volumen I Regional.)

En el Perú el MINSA en su estudio de carga de enfermedad en el Perú 2004 señala que el Cáncer representaba el 17% del total de muertes en el Perú, pasando a constituir la segunda causa de muerte en nuestro país (159: MINSA- Dirección general de Epidemiología- Estudio de carga de enfermedad en el Perú 2004 publicado en Julio del 2006.)

El INEN en sus informes estadísticos publicados en su página WEB, señala un incremento de casos de NM de Vesícula biliar en el grupo etáreo entre 65 a 84 años.

El Colangiocarcinoma una neoplasia maligna originada del epitelio de los conductos biliares fue descrita por primera vez en 1840 por Durand Fardel (1) y que fue diferenciado y distinguido del Hepatocarcinoma recién en 1911 (2,3). Con una incidencia progresivamente mayor en las últimas décadas, sin embargo no se han publicado estudios en nuestro país sobre las características y el comportamiento de dicha neoplasia.

Es importante resaltar que actualmente se le considera al Colangiocarcinoma como el 3 % de todas las neoplasias malignas del Tracto Gastrointestinal a nivel mundial. (118).

2.4 Justificación

En las últimas décadas las neoplasias malignas se han posicionado como causas principales de morbi-mortalidad, sin distinguir edad o sexo tanto a nivel mundial como en nuestro país.

El Colangiocarcinoma, definido como una neoplasia maligna derivada de las células epiteliales de la vía biliar a través de diversos estudios ha evidenciado cambios tanto en su incidencia como la prevalencia. Es así como algunos estudios extranjeros reportan una mayor prevalencia en poblaciones de origen Japonés e

Israelí y a nivel de Sudamérica en Chile, país que registra una de las incidencias e índice de mortalidad altos.

En cuanto a los grupos poblacionales o étnicos, los estudios realizados en E.U encontraron una prevalencia de Colangiocarcinoma Intrahepático (CCI) en Americanos asiáticos y pobladores de las islas del Pacífico de 2.5 veces mayor, en indios americanos e hispanos 1.8 veces mayor y en Afroamericanos 1.5 veces mayor, comparados con pacientes blancos americanos. El mismo estudio encontró una mayor prevalencia de CCI en mujeres de raza hispana (30)

Dicho estudio señala que existe una alta prevalencia de Colangiocarcinoma en poblaciones Hispánicas (1.22/100000) y la menor prevalencia se registra en el grupo de afroamericanos comparados con pacientes de raza blanca (0.17-0.50/100000) (25, 26, 30, 32,33)

Por otro lado dentro de los factores de riesgo asociados a esta neoplasia (Ver Cuadro de Factores de riesgo) la literatura señala entre otros a la Colangitis esclerosante primaria (causa principal en el mundo occidental), Cirrosis asociada a enfermedades por virus tipo Hepatitis B y principalmente Hepatitis C, enfermedades de la vía biliar como Litiasis vesicular, Hepatolitiasis y Coledocolitiasis, parásitos como *Clonorchis sinensis* y *Opischorchis viverrini* y *Esquistosoma japonica* (causas principales en Asia).

Adicionalmente se viene observado que estilos de vida como el consumo de alcohol, tabaco y factores asociados como obesidad y Diabetes Mellitus e infección por VIH están relacionados a una mayor incidencia del Colangiocarcinoma; de manera que los hallazgos en el presente estudio pueden permitir formular recomendaciones al respecto.

En nuestro país aún no se han realizado estudios que nos permitan definir el comportamiento del Colangiocarcinoma en nuestra población. Por ello en la presente investigación me abocaré a determinar los aspectos epidemiológicos y las características clínico- patológicos de esta neoplasia en los pacientes admitidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud el cual

es un Hospital Referencial a nivel nacional donde se derivan desde su red asistencial y otros departamentos del país aquellos pacientes con diversos tipos de neoplasia para diagnóstico, estadiaje y tratamiento especializado.

2.5 Objetivos

➤ Objetivo General:

Determinar el comportamiento epidemiológico y clínico patológico del Colangiocarcinoma en un hospital referencial como el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Seguridad Social en el período del 2006 al 2011 en Lima-Perú.

➤ Objetivos Específicos:

1. Determinar la incidencia del Colangiocarcinoma en la población adscrita al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2006 al 2012.
2. Establecer la distribución por sexo del Colangiocarcinoma en la población estudiada.
3. Determinar la distribución por grupos etáreos del Colangiocarcinoma en la población de estudio
4. Determinar las enfermedades intercurrentes, descritas en la literatura como factores de riesgo de Colangiocarcinoma, que prevalezcan en el grupo estudiado.
5. Determinar la localización anatómica del Colangiocarcinoma en la población estudiada.
6. Determinar el tipo histológico y grado de diferenciación del Colangiocarcinoma en la población de estudio.
7. Determinar las principales manifestaciones clínicas que prevalecen en el grupo de estudio.

8. Determinar el Estadío clínico del Colangiocarcinoma en la población estudiada.
9. Determinar la tasa de mortalidad y la morbilidad del Colangiocarcinoma del grupo estudiado.
10. Determinar el tiempo de supervivencia del Colangiocarcinoma de la población estudiada.
11. Determinar el tipo de tratamiento empleado en el grupo de estudio.

2.6 Hipótesis

- Hipótesis Nula (Ho):

Los aspectos epidemiológicos y clínico-patológicos del Colangiocarcinoma investigados en los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2006- 2012 no tendrían relevancia estadísticamente significativa.

- Hipótesis Alternativa (Ha)

Los aspectos epidemiológicos y clínico-patológicos del Colangiocarcinoma investigados en los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2006- 2012 serán estadísticamente significativos.

3. Material y Métodos

3.1 Definiciones operacionales

Las variables a tomar en cuenta de acuerdo a los objetivos del presente protocolo de investigación serán:

- Variables Independientes:
 - ♣ Colangiocarcinoma:
 - ✓ Localización Anatómica
 - ✓ Grado de Diferenciación
 - ✓ Tipo histológico
 - ♣ Edad
 - ♣ Sexo
 - ♣ IMC

- Variables Dependientes:

- ♣ Morbilidad
- ♣ Mortalidad
- ♣ Tiempo de supervivencia: meses
- ♣ Manifestaciones clínicas:
 - Ictericia
 - Coluria
 - Hipocolia
 - Acolia
 - Prurito
 - Dolor en hipocondrio derecho
 - Dolor en epigastrio
 - Fiebre
 - Variación ponderal: baja de peso.
- ♣ Exámenes de Laboratorio:
 - Hiperbilirrubinemia.
 - Hipoalbuminemia.
 - Anemia.
 - Linfopenia.
 - Marcadores Tumorales.
- ♣ Factores de Riesgo:
 - Colangitis Esclerosante Primaria
 - Hepatolitiasis
 - Hepatitis Viral (VHB, VHC)
 - Cirrosis Hepática
 - Diabetes
 - Obesidad
 - Alcohol
 - Tabaco

♣ Tratamientos:

- Resección Quirúrgica
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Tratamiento Paliativo
 - Drenaje Biliar Externo con Catéter Pig Tail
 - Drenaje Biliar Externo con Stent
 - Drenaje Biliar Externo con ambos
 - Otros.

El cuadro de definiciones operacionales de las variables previamente expuestas se ha adjuntado a continuación:

3.2 Diseño general del estudio

Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo longitudinal en base a la recopilación de datos registrados en las historias clínicas pertenecientes a los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- ESSALUD cuyo diagnóstico definitivo se haya establecido bajo la codificación internacional CIE 10 con el código 24.0 ó también conocido como Neoplasia Maligna de Vía Biliar o Colangiocarcinoma, comprendidos entre el año 2006 al 2012.

3.3 Universo de estudio, Selección y tamaño de Muestra, Unidad de análisis

- Universo: La totalidad de pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma admitidos en todos los Centros Hospitalarios de la

red nacional del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD durante el periodo 2006 al 2012.

- Población seleccionada: La Totalidad de pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma admitidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD durante el periodo 2006 al 2012, Lima-Perú.
- Tamaño de la Muestra: Para el cálculo del tamaño de la muestra que sustente la validación estadística del presente estudio se aplicará la Fórmula del error estándar de un porcentaje. Se desea calcular una muestra con el 95% de intervalo de confianza y sin cometer un error admisible mayor de 5%. Se utiliza como indicador de referencia el porcentaje de incidencia del 3% del Colangiocarcinoma dentro de la población general en Chile y Argentina.

♣ Datos:

- ✓ (Nc) Población accesible conocida: No se tiene el dato
- ✓ Intervalo de confianza anhelado= 95%-> equivale a 2EE
- ✓ Error admisible tolerado= 5%
- ✓ (P) Precisión deseada= 2EE -> P= 2 errores estándar
- ✓ (n) Tamaño final de la muestra
- ✓ (p) porcentaje de pacientes con Colangiocarcinoma = 3%
- ✓ (q) porcentaje de pacientes sin Colangiocarcinoma = 97%

♣ Para el cálculo del tamaño de la muestra:

- I. Se aplicará la fórmula del Error Estándar en un porcentaje

$$EEp = \sqrt{\frac{pq}{n}}$$

- Teniendo en cuenta que:

- ◆ $p = 3\%$
- ◆ $q = 97\%$
- ◆ $n = \text{tamaño de la muestra}$

II. Se reemplazan los factores:

$$P = 2 \text{ EE} \longrightarrow P = 2 \sqrt{\frac{pq}{n}}$$

III. Por despeje algebraico

$$n = \frac{2^2 pq}{p^2}$$

IV. Reemplazando los valores:

$$n = \frac{2^2 (3) (97)}{5^2}$$

$$5^2$$

$$n = \frac{4 (3) (97)}{25} = \frac{12 \times 97}{25}$$

$$25$$

$$25$$

$$n = 1164 / 25$$

$$n = 46.5$$

V. Entonces **$n = 47$ pacientes serían** necesarios para validar el presente estudio, según fórmula estadística.

El tamaño de la muestra de nuestro trabajo es de un Universo de 90 pacientes para el período 2006 al 2012; de los cuales sólo 60 pacientes cumplen los criterios de inclusión y exclusión.

- **Unidad de Análisis:**

Cada paciente con diagnóstico de Colangiocarcinoma, cuya información fue obtenida de su historia clínica completa, del Archivo Central de Historias Clínicas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud.

3.4 Criterios de Inclusión y exclusión: La muestra seleccionada cumplirá los siguientes criterios

- **Criterios de Inclusión:** Todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna originada del epitelio de los conductos biliares (Colangiocarcinoma).

- **Criterios de Exclusión:**

- ✓ Pacientes con Hepatocarcinoma
- ✓ Pacientes con Diagnostico de Cáncer de Ampolla de Vaters
- ✓ Pacientes con Diagnostico de Cáncer de Páncreas
- ✓ Pacientes con Diagnostico de Cáncer de Vesícula Biliar
- ✓ Pacientes con Diagnostico de Cáncer Metastásico de origen distinto al epitelio de conductos biliares.
- ✓ Pacientes con Historia clínica incompleta.

- De la población seleccionada se realizará el estudio con un intervalo de confianza del 95 %.

3.5 Procedimiento para la recolección de Información

Se realizará empleando como instrumento una ficha estructurada para recopilar toda la información de las Historias clínicas y de los registros del Departamento de Anatomía patológica de los pacientes hospitalizados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud y cuyo diagnóstico final fue de Colangiocarcinoma. Para tal efecto se utilizó el archivo general de Historias Clínicas del Hospital, el que emplea la clasificación CIE-10 y los datos del archivo del Departamento de Patología que usa la clasificación de neoplasias u oncológica CIO.

Para establecer el estadio clínico de cada uno de los pacientes estudiados, se utilizó la clasificación TNM recomendada por la OMS.

Por otro lado para establecer la fecha de defunción de los pacientes del estudio fallecidos, se empleó la base de datos de la RENIEC; de tal forma que se pudo establecer la fecha exacta del fallecimiento del paciente y por ende el tiempo de sobrevivencia de cada uno, así como la tasa de mortalidad del grupo estudiado.

3.6 Instrumentos a utilizar y método para el control de calidad de datos

Se empleará una ficha Ad-hoc para la recolección de datos en el presente estudio, cuya calidad y eficacia se verificó mediante un piloto con 10 historias clínicas, haciéndose las correcciones necesarias para obtener toda la data requerida. Al final del proceso de recolección se verificará el total de las fichas registradas, luego se revisará que todos los datos requeridos hayan sido registrados en forma adecuada.

Se mantiene la información en archivos de seguridad, en carpetas específicas con restricción de acceso.

Programa Antivirus Firewall y adecuación a las GPC internacionales.

3.7 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos

Aplicaré los principios bioéticos poniendo en práctica los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Se trabajará con el fin de buscar el mejor interés de los pacientes sin causar daño o revelar datos que perjudiquen a los individuos involucrados en la investigación. Asimismo la información será recogida sin privilegios o desigualdad social, cultural o de cualquier otro ámbito, respetando el principio de justicia. Se preservará la debida confidencialidad a través de toda la investigación y después de ella. Se cuenta con el consentimiento informado de las áreas de archivo clínico, anatomía patológica y unidad de seguros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

3.8 Análisis de Resultados

- Métodos y Modelo de análisis de datos según tipo de variable:

Se utilizará la estadística descriptiva: se emplearán medidas de tendencia central y medidas de dispersión de la desviación estándar, así como datos de distribución de frecuencia.

- Programas a utilizar para el análisis de datos:

Se utilizará el Software SPSS versión 20 de Microsoft Windows para análisis univariable, bivariable y aplicación de Chi cuadrado y otros indicadores estadísticos, con un grado de confianza de 95%. Se usará como herramienta accesoria al diseño de tablas y gráficos el programa de Microsoft Excel versión 8.0. Además se accederá al registro de actas del departamento central de la RENIEC para determinar de manera exacta la fecha de defunción de los pacientes y establecer la tasa de supervivencia.

4. Lugar de Ejecución

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD, Lima-Perú.

5. Cronograma de Trabajo

2012

2013

Actividades	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGT	SET	OCT	NOV	DIC	FEB	MAR
1. Revisión Bibliográfica	Xxxx	xxxx	xxxx									

2. Elaboración del Protocolo			xxx	xxxx								
3. Presentación del Protocolo a autoridades					xxxx	xxxx						
4. Diseño y validación del instrumento				Xx	xxx							
5. Recolección de Datos						xx	xxxx	xxxx	xxxx			
6. Procesamiento y Análisis de datos										xxxx		
7. Elaboración de Gráficos y Tablas											xxxx	
8. Evaluación Final											xx	x
9. Informe Final												xxx

6. Presupuesto

Recursos Humanos:

- 01 investigador..... 500 soles
- Asesor de Curso de SPSS800 soles

Recursos Materiales:

- Archivos clínicos.....300 soles

- PC personal.....400 soles
- Internet.....400 soles
- Software SPS de Microsoft versión 15 100 soles
- Papel bond.....300 soles
- Gastos de Fotocopia..... 200 soles

Total Presupuesto: 3000 soles.

Capítulo II

1. Resultados

- I. La población Adscrita promedio a la red asistencial Rebagliati (RAR) que tiene como centro referencial al hospital Edgardo Rebagliati Martins, es de 1'300,000 derecho habientes. El Total de casos registrados de Colangiocarcinoma en la central de archivos clínicos en el período de

estudio 2006-2012 fue de 90 casos nuevos, de los cuales se seleccionaron 60 casos que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión.

La incidencia Anual de Colangiocarcinoma en el presente estudio se calculó aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{\# Casos nuevos de Colangiocarcinoma}}{\text{*Población Promedio}} = \frac{90}{1300,000} \frac{(0.000069)}{7 \text{ años}} = 0.000098$$

* Fuente de la Población Promedio Adscrita a la Red Rebagliati (Ger.Tecnica de Seguros)

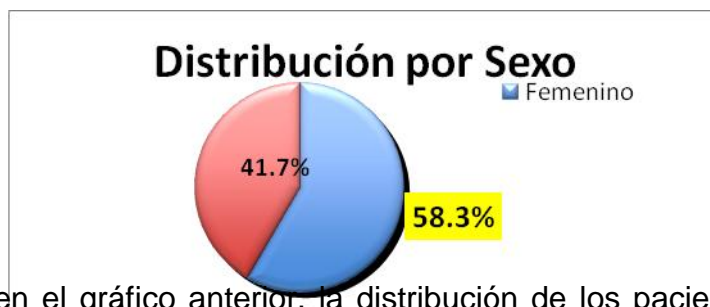
Lo que representa una incidencia Anual de 1 caso nuevo / 100 000 habits..

La Prevalencia de Periodo 2006 al 2012 fue de 7 casos / 100,000 habits.

II. De los 60 casos seleccionados por tamaño de muestra y los criterios de inclusión y exclusión, la distribución por sexo encontrada en el presente estudio, fue de la siguiente manera:

- ♣ Sexo Femenino correspondieron 35 casos (58.3%)
- ♣ Sexo Masculino correspondieron 25 casos (41.7%)

Gráfico N° 1: Distribución por Sexo del Colangiocarcinoma



Como se observa en el gráfico anterior, la distribución de los pacientes de sexo femenino es mayor en comparación a los pacientes masculinos, determinando una proporción de 1.4 mujeres /1 varón en la población de estudio.

Por otro lado, la distribución por sexo de los pacientes con Colangiocarcinoma en relación a la localización anatómica, muestra en el caso del Colangiocarcinoma Intrahepático una mayor prevalencia de individuos masculinos (4 de 7 pacientes ó 57.1%), mientras que en el caso del Colangiocarcinoma Extrahepático la mayor prevalencia corresponde al sexo femenino (32 casos de 53 pacientes ó 60.4%).

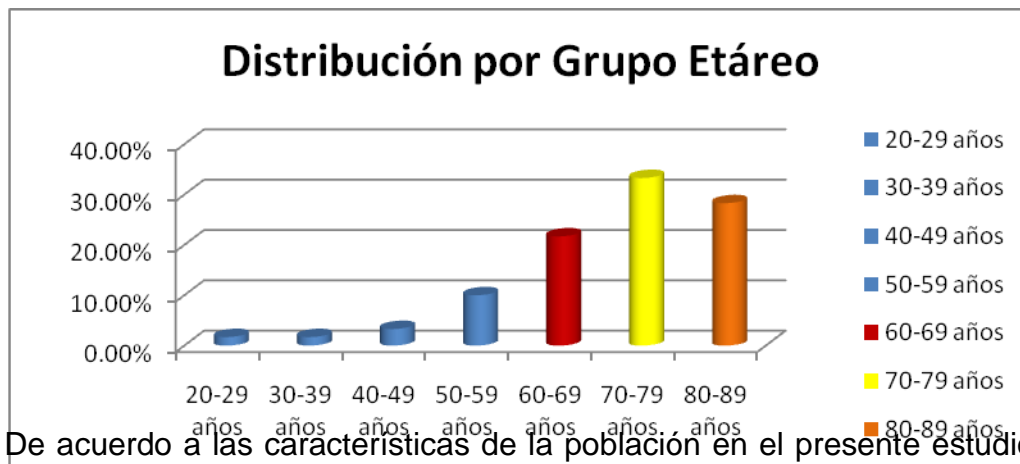
- III. En lo que respecta a los aspectos epidemiológicos relacionados a la distribución de los pacientes por grupo etáreo, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Tabla N° 1: Distribución por Grupo Etáreo del Colangiocarcinoma

Grupo Etáreo	Porcentaje (%)
20-29 años	1.7
30-39 años	1.7
40-49 años	3.3
50-59 años	10.0
60-69 años	21.7
70-79 años	33.3
80-89 años	28.3

El presente cuadro nos muestra una mayor incidencia de Colangiocarcinoma a partir de la sexta década de la vida (21.7%), alcanzando un pico máximo de 33.3% en la séptima década de la vida y observándose un acumulado del 61.7% de la muestra estudiada que oscilaría entre los 70 y 89 años

Gráfico N° 2: Distribución por Grupo Etáreo del Colangiocarcinoma



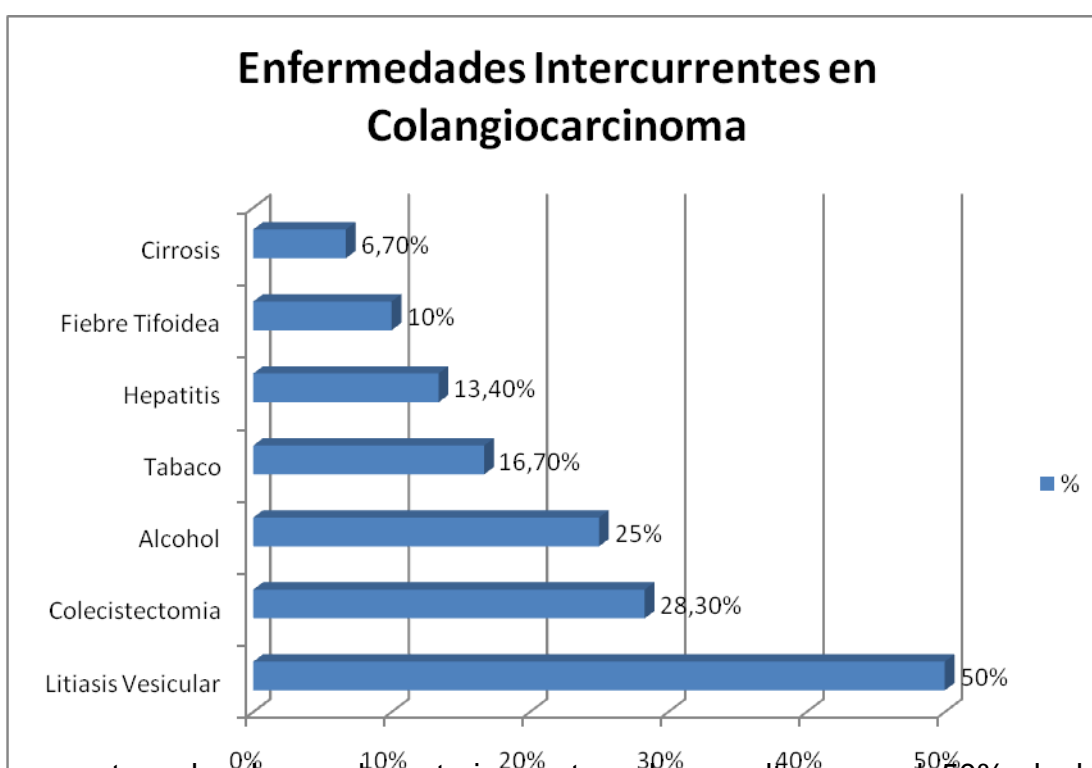
- IV. De acuerdo a las características de la población en el presente estudio, se determinaron que las principales Enfermedades intercurrentes descritas como factores de riesgo en Colangiocarcinoma fueron:

Tabla N°2: Enfermedades intercurrentes en pacientes con CCA

Enfermedades intercurrentes	Casos	%
Litiasis Vesicular	30	50%
Colecistectomía	17	28.30%

Alcohol	15	25%
Tabaco	10	16.70%
Hepatitis	8	13.40%
Fiebre Tifoidea	6	10%
Cirrosis	4	6.70%

Gráfico Nº 3: Enfermedades intercurrentes en pacientes con CCA



Con respecto a lo observado anteriormente cabe resaltar que el 50% de los pacientes en el presente estudio tuvieron como antecedente a la litiasis vesicular, mientras que 28.3 % habían sido colecistectomizados de manera previa.

Por otro lado el 25% y 16.7% de la población estudiada, manifestaron antecedentes de consumo de alcohol y tabaco respectivamente. Otras enfermedades intercurrentes o antecedentes que se presentaron en menor proporción en el grupo estudiado fueron la hepatitis viral, predominantemente de tipo B, la fiebre tifoidea y la cirrosis hepática.

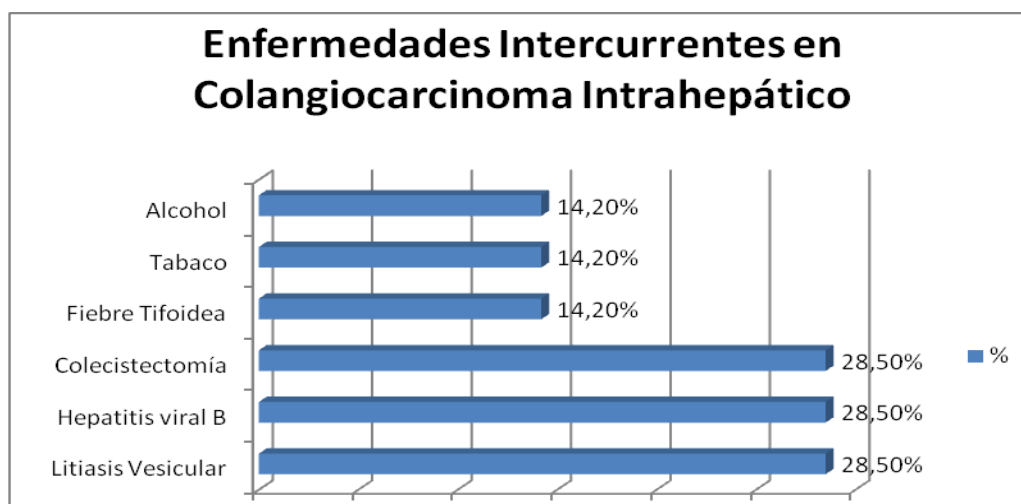
- i. Enfermedades intercurrentes en pacientes con Colangiocarcinoma Intrahepático (CCI)

A su vez, se determinaron las principales enfermedades intercurrentes o antecedentes relacionados a los 7 pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma Intrahepático del total de la población estudiada, encontrándose lo siguiente:

Tabla N° 3: Enfermedades intercurrentes en Colangiocarcinoma Intrahepático

Enfermedades intercurrentes en CCI	Casos	%
Litiasis Vesicular	2	28.50%
Hepatitis viral	2	28.50%
Colecistectomía	2	28.50%
Fiebre Tifoidea	1	14.20%
Tabaco	1	14.20%
Alcohol	1	14.20%

Gráfico N° 4: Enfermedades intercurrentes en CCI



Como se observa en la tabla y gráfica anterior, las enfermedades intercurrentes predominantes en aquellos casos de Colangiocarcinoma Intrahepático fueron la litiasis vesicular (28.5%), la infección por hepatitis viral (28.5%) (1 caso tipo HVA y 1 caso tipo HVB) y el antecedente de colecistectomía (28.5%). Otros antecedentes que fueron positivos para estos pacientes en un menor grado fueron: el antecedente de fiebre tifoidea (14.2%), el consumo de alcohol (14.2%) y de tabaco (14.2%).

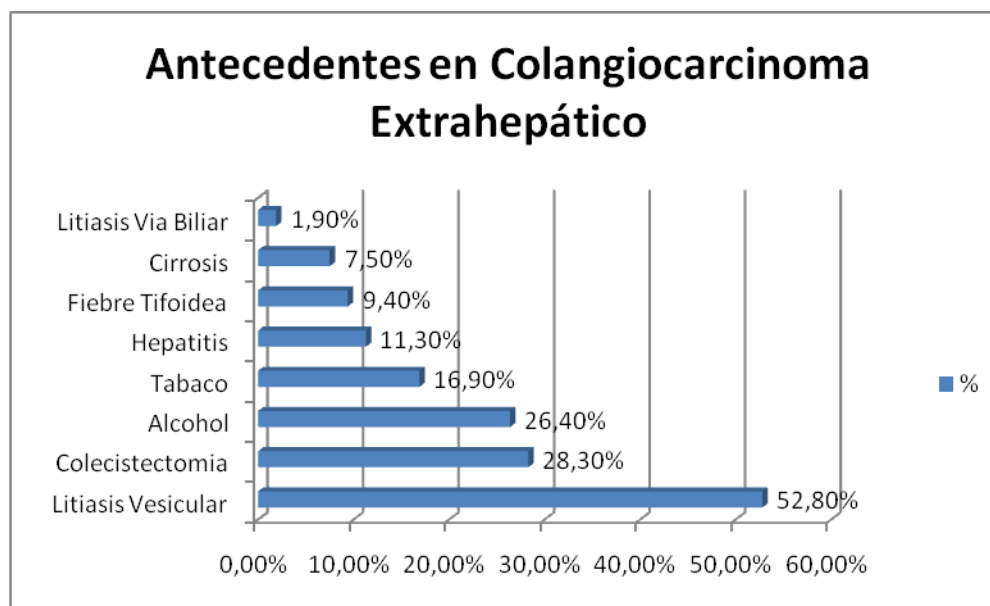
ii. Enfermedades intercurrentes y Colangiocarcinoma Extrahepático:

En relación a los 53 pacientes de la población total con diagnóstico de Colangiocarcinoma Extrahepático, se determinaron los antecedentes de mayor predominancia, encontrándose lo siguiente:

Tabla N° 4: Antecedentes en Colangiocarcinoma Extrahepático

Antecedentes en CCE	Casos	%
Litiasis Vesicular	28	52.80%
Colecistectomía	15	28.30%
Alcohol	14	26.40%
Tabaco	9	16.90%
Hepatitis	6	11.30%
Fiebre Tifoidea	5	9.40%
Cirrosis	4	7.50%
Litiasis Vía Biliar	1	1.90%

Gráfico N°5: Antecedentes en Colangiocarcinoma Extrahepático



Como se observa en los esquemas anteriores, los antecedentes que predominan en el grupo de casos con diagnóstico de Colangiocarcinoma Extrahepático son: litiasis vesicular (52.8%), colecistectomía previa (28.3%), consumo de alcohol (26.4%) y consumo de tabaco (16.9%).

V. En relación a los hallazgos según la localización anatómica del Colangiocarcinoma, en el presente estudio se determinó que:

- ♣ Colangiocarcinoma Intrahepático (CCI): se encontraron 7 casos (11.7%)
- ♣ Colangiocarcinoma Extrahepático (CCE): se encontraron 53 casos (88.3%), distribuidos de la siguiente ubicación:
 - Tercio Proximal o Tipo Klatskin: 29 casos (54.7%)
 - Tercio Medio: 3 casos (5.7%)
 - Tercio Distal: 21 casos (39.6%)

Gráfico N°6: Tipo de Colangiocarcinoma por Localización Anatómica

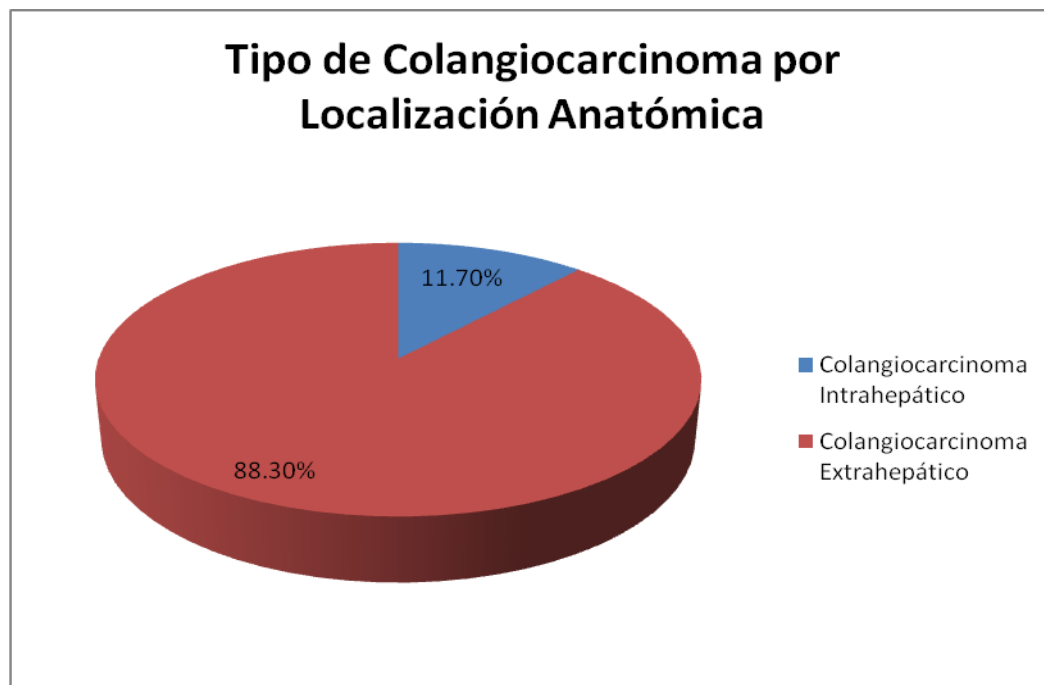
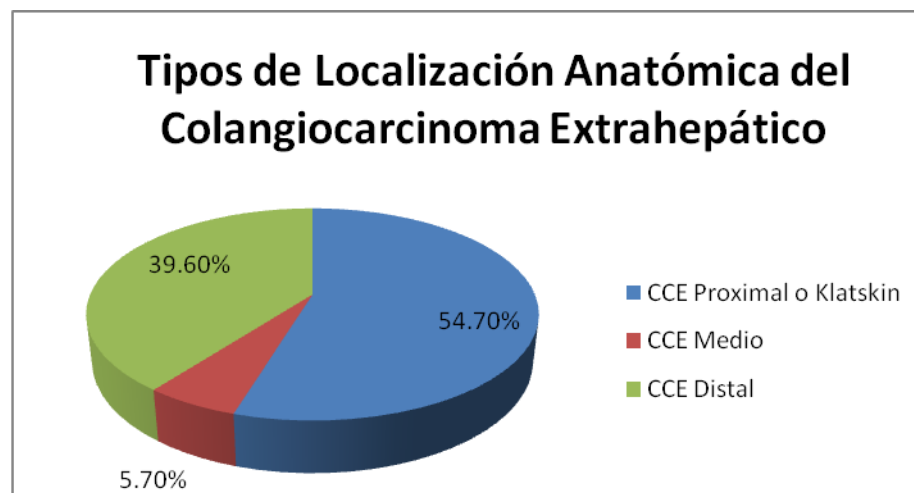


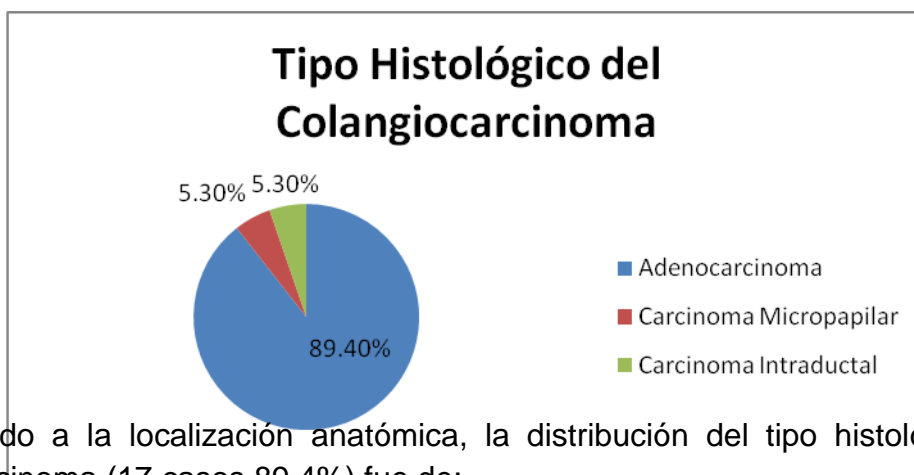
Gráfico N° 7: Tipos de Localización Anatómica del Colangiocarcinoma Extrahepático



Estos hallazgos nos permiten inferir que el Colangiocarcinoma de localización en tercio proximal de la vía biliar o tipo Klatskin es el más predominante en el presente estudio (54.7%), seguido de la localización en el tercio distal del colédoco (39.6%).

- VI. Tipo Histológico: De los 60 casos estudiados, el tipo histológico fue determinado a través del análisis de la pieza operatoria, a través de biopsia por Pancreato-colangiografía retrógrada endoscópica o biopsia al peritoneo, que suman un total de 19 casos (31.7% del total estudiado); de estos 19 casos, 17 (89.4%) de ellos fueron Adenocarcinomas, 1 caso de carcinoma micropapilar (5.3%) y 1 caso de carcinoma intraepitelial (5.3%).

Gráfico N°8: Tipo Histológico del Colangiocarcinoma



De acuerdo a la localización anatómica, la distribución del tipo histológico de adenocarcinoma (17 casos 89.4%) fue de:

- ♣ Colangiocarcinoma Intrahepático: se encontraron 4 casos (23.5%)
- ♣ Colangiocarcinoma Extrahepático: se encontraron 13 casos (76.5%)
 - Tercio Proximal o Tipo Klatskin: 6 casos (46.1%)
 - Tercio Medio: 1 caso (7.8%)
 - Tercio Distal: 6 casos (46.1%)

Gráfico N°9: Distribución del Adenocarcinoma en relación a la localización Anatómica

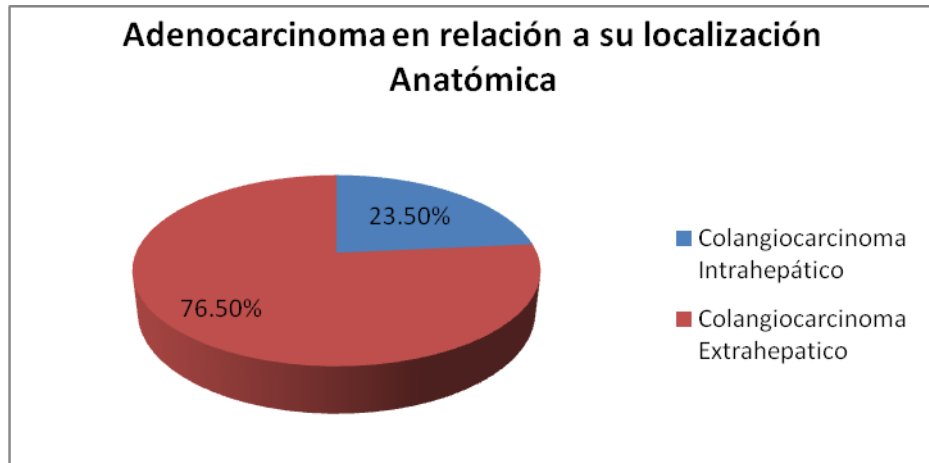
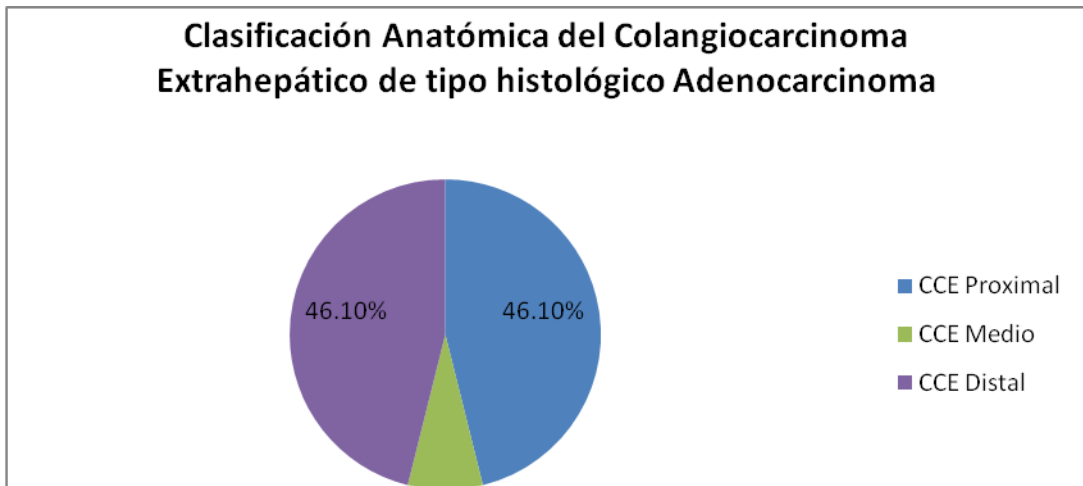


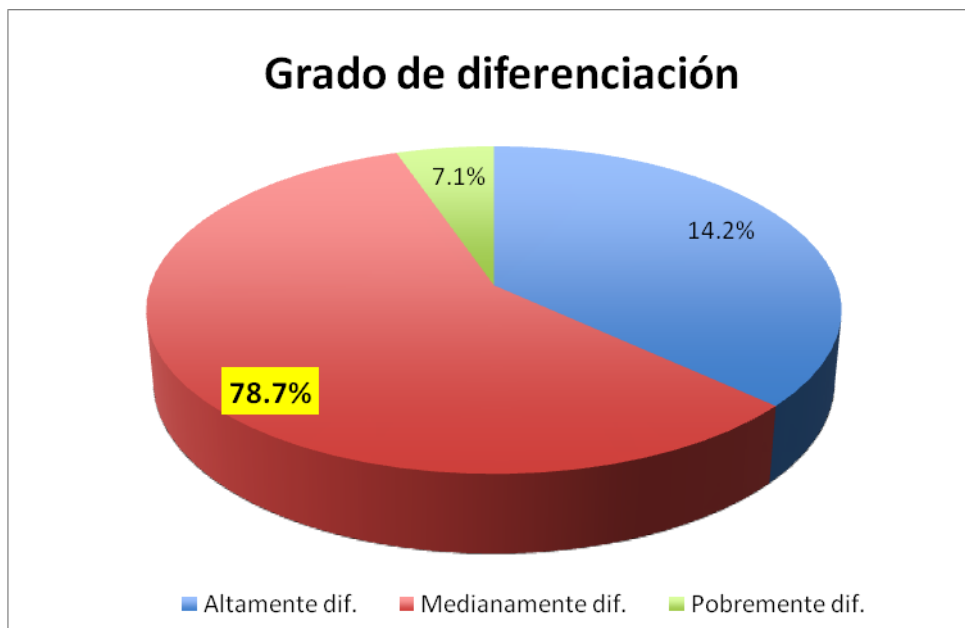
Gráfico N°10: Clasificación Anatómica del CCE tipo Adenocarcinoma



Grado de Diferenciación: De aquellos casos con estudio anátomo-patológico completo (14), se encontró que el grado de diferenciación fue de la siguiente manera:

- ✓ Altamente diferenciado: 2 casos (14,2%)
- ✓ Medianamente diferenciado: 11 casos (78.7%)
- ✓ Pobremente diferenciado: 1 caso (7.1%)

Gráfico N°11: Grado de Diferenciación del Colangiocarcinoma



De acuerdo a los hallazgos en el presente estudio según el grado de diferenciación, predominaron los casos medianamente diferenciados (78.7%), seguidos de los casos altamente diferenciados (14.2%).

i. Grado de Diferenciación en relación a localización anatómica del Colangiocarcinoma:

Cuando se hace un análisis bivalente considerando como variables a la localización anatómica y al grado de diferenciación los resultados son los siguientes:

- ♣ Colangiocarcinoma Intrahepático: 4 casos medianamente diferenciados (28.6%).
- ♣ Colangiocarcinoma Extrahepático: 10 casos (71.4%)
 - Tercio Proximal o Tipo Klatskin (4): 1 caso altamente diferenciado, 2 casos medianamente diferenciado y 1 caso pobrementemente diferenciado
 - Tercio Medio: 0 casos
 - Tercio Dista (6): 1 caso altamente diferenciado y 5 casos medianamente diferenciados

Tabla N° 5: Grado de Diferenciación de acuerdo a la localización anatómica del Colangiocarcinoma

		Altamente Diferenciado	Medianamente Diferenciado	Pobrementemente Diferenciado	Total %
CCA Intrahepático		0	4	0	28.50%
CCA Extrahepático					71.40%
	CCE Proximal	1	2	1	40%
	CCE Medio	0	0	0	0%
	CCE Distal	1	5	0	60%

Este análisis bivariante nos muestra que los Colangiocarcinoma de localización Intrahepático, en su totalidad de casos correspondieron a Adenocarcinomas medianamente diferenciados. En cuanto a la localización extrahepática se encontró 1 caso altamente diferenciado en CCE proximal y 1 en CCE distal, 5 casos medianamente diferenciados en el tercio distal y 2 casos en el tercio proximal; mientras que solamente un caso en el tercio proximal de adenocarcinoma pobremente diferenciado.

VII. En relación a las manifestaciones clínicas predominantes en el presente estudio de manera general, se observaron los siguientes resultados:

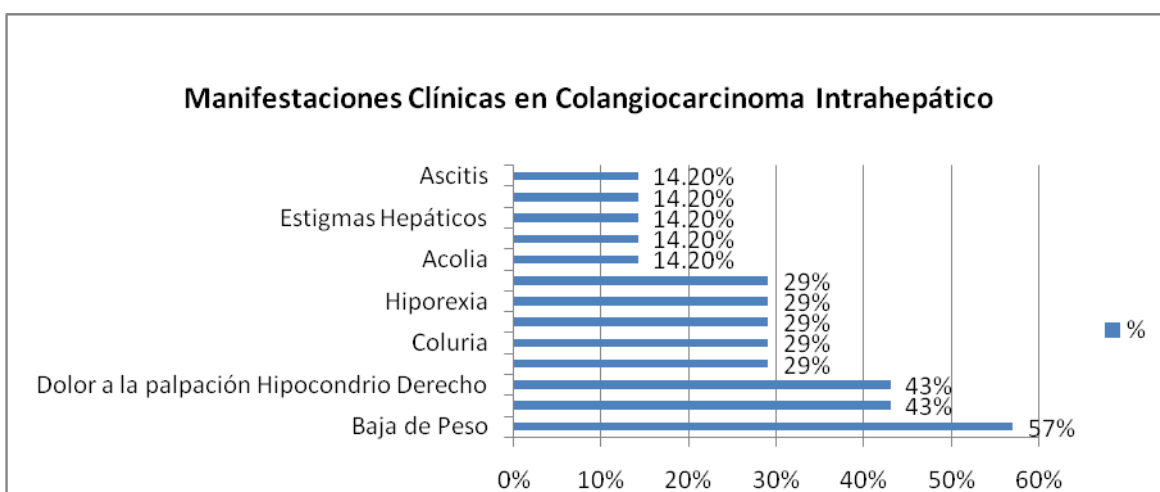
En el Colangiocarcinoma Intrahepático, los pacientes presentaron como manifestaciones clínicas principales lo siguiente:

Tabla N°6: Manifestaciones Clínicas en pacientes con Colangiocarcinoma Intrahepático

Manifestaciones Clínicas	Casos	%
Baja de Peso	4	57%
Dolor Hipocondrio Derecho	3	43%
Dolor a la palpación Hipocondrio Derecho	3	43%
Coluria	2	29%

Dolor Epigástrico	2	29%
Ictericia	2	29%
Hiporexia	2	29%
Nauseas/vómitos	2	29%
Acolia	1	14.20%
Hepatomegalia	1	14.20%
Estigmas Hepáticos	1	14.20%
Masa abdominal Hipocondrio Derecho	1	14.20%
Ascitis	1	14.20%

Gráfico N°12: Manifestaciones Clínicas en Colangiocarcinoma Intrahepático



Se observa que los síntomas y signos predominantes en el Colangiocarcinoma Intrahepático son: baja de peso (57%), dolor en hipocondrio derecho (43%) y dolor a la palpación en el hipocondrio derecho (43%).

Con respecto al Colangiocarcinoma Extrahepático, los pacientes presentaron las siguientes manifestaciones clínicas de manera predominante:

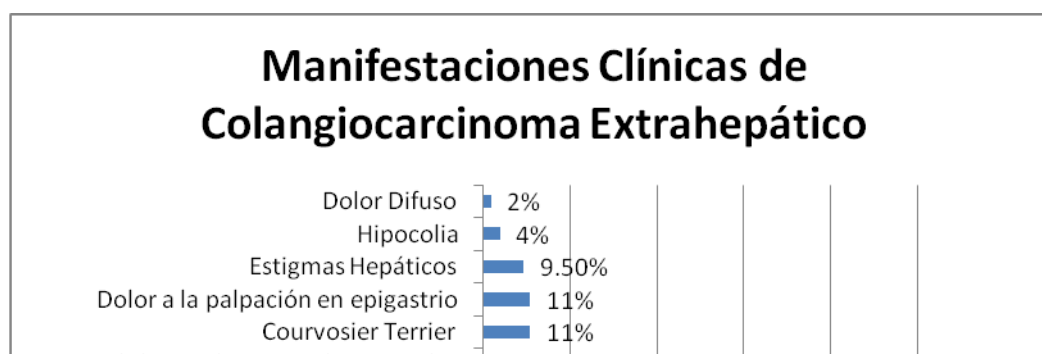
Tabla N°7: Manifestaciones Clínicas de Colangiocarcinoma Extrahepático

Manifestaciones Clínicas	Casos	%
Ictericia	50	94%

Baja de Peso	43	81%
Coluria	39	74%
Dolor Hipocondrio Derecho	29	55%
Acolia	22	42%
Dolor a la palpación Hipocondrio Der.	21	40%
Prurito	19	36%
Nauseas/vómitos	19	36%
Hiporexia	17	32%
Hepatomegalia	13	25%
Fiebre	13	25%
Dolor Epigástrico	11	21%
Masa abdominal Hipocondrio Derecho	9	17%
Courvosier Terrier	6	11%
Dolor a la palpación en epigastrio	6	11%
Estigmas Hepáticos	5	9.50%
Hipocolia	2	4%
Dolor Difuso	1	2%

En el Colangiocarcinoma de localización Extrahepático se observa que los síntomas y signos predominantes son: ictericia (94%), baja de peso (81%), coluria, (74%), dolor en hipocondrio derecho (55%) y acolia (42%).

Gráfico N° 13: Manifestaciones clínicas del Colangiocarcinoma Extrahepático



i. Pruebas de Laboratorio:

➤ Con relación a los valores de bilirrubina

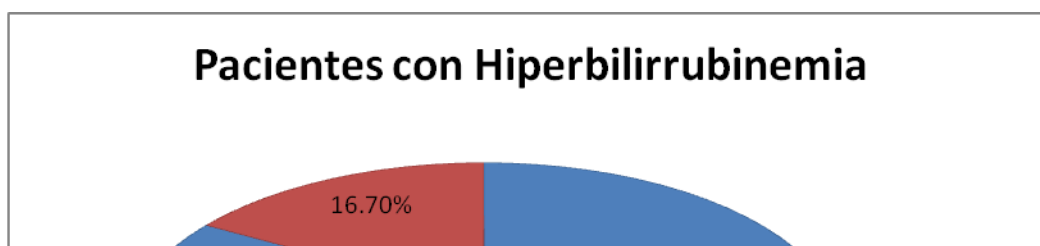
✚ Pacientes con Hiperbilirrubinemia inicial:

En relación a los pacientes que al momento de su diagnóstico presentaron niveles de bilirrubina total a predominio de bilirrubina directa de forma elevada en sangre (Valor normal BT: 0.3-1.9 mg/dl), condicionando un cuadro de Hiperbilirrubinemia, se encontró lo siguiente:

Tabla N° 8: Pacientes con Hiperbilirrubinemia (BT: > 1.9 mg/dl) al momento del diagnóstico de Colangiocarcinoma

Hiperbilirrubinemia	Porcentaje
Si	83.30%
No	16.70%

Gráfico N° 14: Pacientes con Hiperbilirrubinemia al momento del diagnóstico de Colangiocarcinoma



De acuerdo observado en el gráfico se ha determinado que del grupo estudiado de 60 pacientes en el presente estudio, 50 de ellos (83.3%) ingresó al momento de su diagnóstico con un valor elevado de bilirrubina total sérica (BT > 1.9 mg/dl) a predominio de la bilirrubina directa, siendo ello importante porque permite establecer la presencia de un cuadro de colestasis biliar, que coincide con el elevado número de pacientes que ingresó con un cuadro sintomatológico de ictericia (50 pacientes).

✚ Disminución de Bilirrubina Total posterior al tratamiento general (población: 56 pacientes)

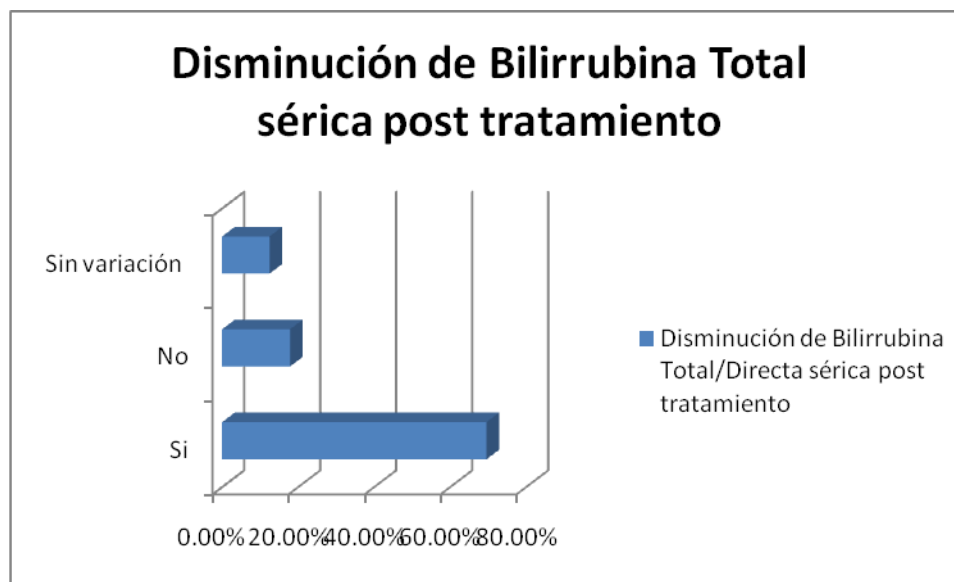
Del total de la población estudiada en el presente estudio, solo 56 pacientes recibieron algún tipo de tratamiento, ya sea quirúrgico, paliativo o ambos. De ellos se analizó la cantidad de pacientes, cuyo nivel de bilirrubina total, habría disminuido después de haber sido sometidos a alguno de los tratamientos para Colangiocarcinoma, encontrándose lo siguiente:

Tabla N°9: Pacientes que disminuyeron su bilirrubina total posterior al tratamiento

Disminución de Bilirrubina Total Post Tratamiento	Casos	%
Si	39	69.60%
No	10	17.90%

Sin variación	7	12.50%
---------------	---	--------

Gráfico N°15: Pacientes que disminuyeron su bilirrubina total posterior al tratamiento



En relación a lo observado en los resultados, se determinó que del total de pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento, ya sea quirúrgico y/o paliativo para el Colangiocarcinoma, 39 de ellos (69.6%) lograron disminuir sus niveles séricos de bilirrubina total, mientras que 10 pacientes (17.9%) aumentaron sus valores de bilirrubina total y 7 de ellos (12.5%) no registraron un nuevo valor en su historia clínica.

- ✚ Disminución de nivel de Bilirrubina total posterior al tratamiento quirúrgico (Población:19 pacientes)

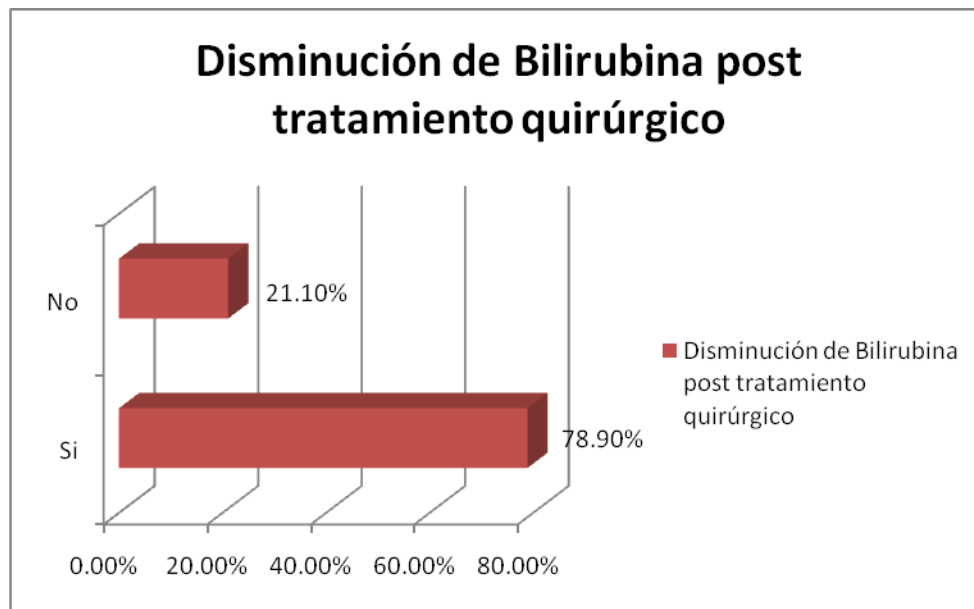
En el presente estudio, se determinó que del total de pacientes seleccionados, solo 19 de ellos habían sido intervenidos quirúrgicamente. Por lo tanto se evaluó el nivel de bilirrubina sérica total en los pacientes que luego de haber sido diagnosticados de Colangiocarcinoma Extrahepático, habían sido sometidos a una intervención quirúrgica, demostrándose lo siguiente:

Tabla N°10: Disminución de Bilirrubina Sérica Total en Pacientes intervenidos quirúrgicamente como tratamiento para el Colangiocarcinoma Extrahepático

Disminución de bilirrubina	casos	%
----------------------------	-------	---

Si	15	78.90%
No	4	21.10%

Gráfico N°16: Disminución de Bilirrubina Sérica Total en Pacientes intervenidos quirúrgicamente como tratamiento para el Colangiocarcinoma Extrahepático



Tal como se puede observar, del total de pacientes intervenidos quirúrgicamente para el tratamiento del Colangiocarcinoma Extrahepático, 15 de ellos (78.9%) logró disminuir el valor de bilirrubina sérica, evidenciando que dicha resección quirúrgica permitió desobstruir la vía biliar. Por otro lado 4 de los pacientes (21.1%) no presentó el mismo resultado, aumentando sus niveles de bilirrubina total sérica, asociándose probablemente a una complicación posterior.

✚ Disminución de Bilirrubina total posterior al tratamiento paliativo (Población total: 37pacientes)

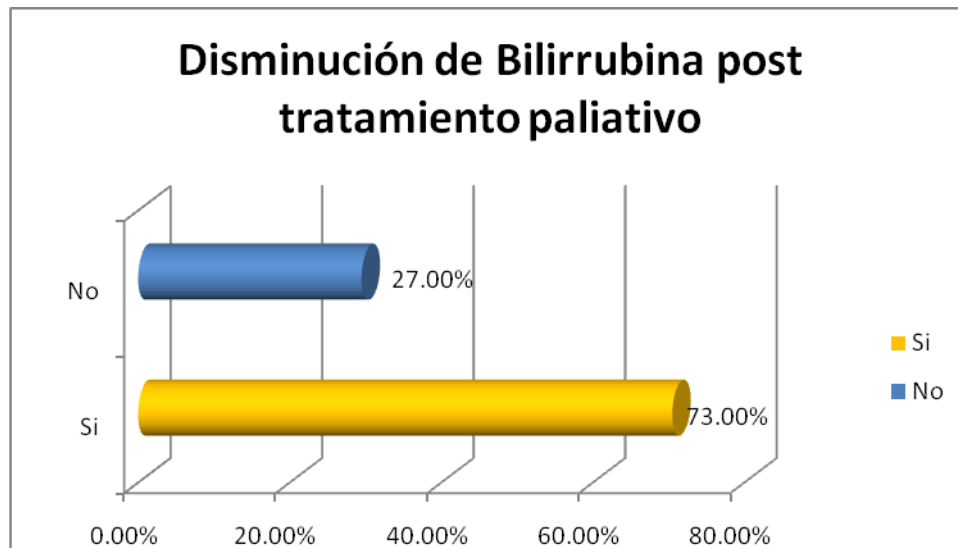
En este caso, del total de pacientes considerados para el presente estudio, se estableció que 37 de ellos habían recibido tratamiento paliativo bajo la forma de derivación biliar externa mediante uso de catéter pig tail, stent o ambos, mediante un drenaje biliar percutáneo transparietohepático o mediante la realización de una

esfinterotomía con colocación de stent. Se evaluó si el nivel de bilirrubina había disminuido en este grupo de pacientes, resultando lo siguiente:

Tabla N°11: Disminución de Bilirrubina sérica Total en pacientes que recibieron tratamiento paliativo para Colangiocarcinoma

Disminución de Bilirrubina	Casos	%
Si	27	73.00%
No	10	27.00%

Gráfico N°17: Disminución de Bilirrubina sérica Total en pacientes que recibieron tratamiento paliativo para Colangiocarcinoma



De acuerdo a lo observado anteriormente, se determinó que del total de pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento paliativo para el Colangiocarcinoma, 27 de ellos (73.0%) lograron disminuir los valores de bilirrubina sérica total, estableciéndose que en una gran mayoría de pacientes estas opciones terapéuticas favorecieron la desobstrucción de la vía biliar.

➤ Con relación a los niveles de proteína sérica (Albúmina) :

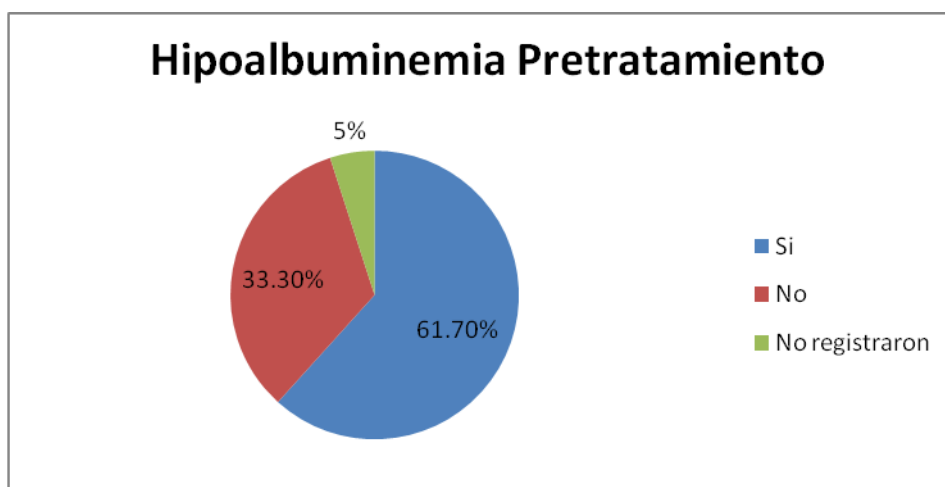
- ✚ Hipoalbuminemia en pacientes diagnosticados con Colangiocarcinoma

En el presente estudio, se determinó el nivel de albúmina sérica (valor normal: 3.4-5.4 g/dl) en los pacientes que fueron diagnosticados con Colangiocarcinoma, dosándose al momento del diagnóstico y resultando lo siguiente:

Tabla N°12: Hipoalbuminemia (Albúmina < 3.4 g/dl) en pacientes con Colangiocarcinoma

Hipoalbuminemia	Casos	%
Si	37	61.70%
No	20	33.30%
No registraron	3	5%

Gráfico N°18: Hipoalbuminemia en pacientes con Colangiocarcinoma



En relación a lo observado en el gráfico anterior, se infiere que del total de pacientes en el presente estudio (60 pacientes), 37 casos (61.7%) registraron valores pre terapéuticos de albúmina sérica por debajo del valor normal (Albúmina < 3.4 g/dl), característica que debe tomarse en cuenta ya que un estado de hipoalbuminemia podría determinar el curso de recuperación del paciente, ya que es uno de los factores que definen su estado nutricional. Por otro lado, 20 pacientes (33.2%) presentaron valores normales de albúmina sérica y a 3 casos (5%) no se les tomó dicha prueba de laboratorio.

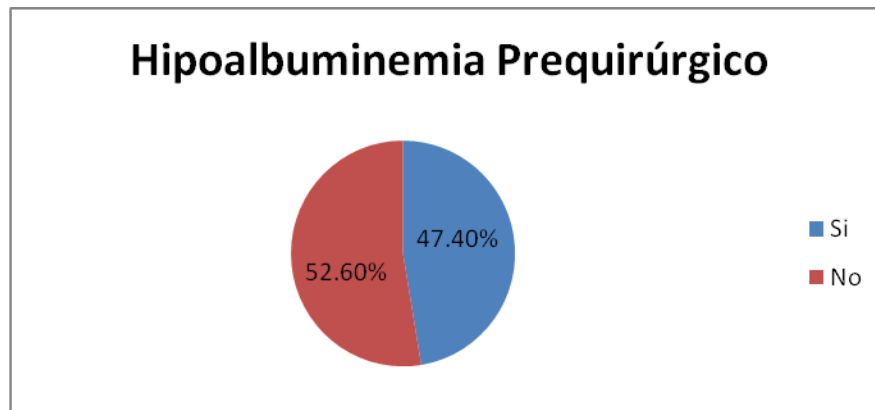
- ✚ Hipoalbuminemia en pacientes que recibirían tratamiento quirúrgico (Población: 19 pacientes):

En relación al nivel de albúmina sérica, era necesario saber si existía un nivel por debajo de los valores normales de esta proteína en aquellos pacientes que iban a ser sometidos a una intervención quirúrgica, por lo que se evaluó dicha cifra en un total de 19 pacientes, dando como resultado lo siguiente:

Tabla N° 13: Hipoalbuminemia en pacientes que serían intervenidos quirúrgicamente por Colangiocarcinoma

Hipoalbuminemia	Casos	%
Si	9	47.40%
No	10	52.60%

Gráfico N°19: Hipoalbuminemia en pacientes que serían intervenidos Quirúrgicamente por Colangiocarcinoma



Como se puede observar en el gráfico anterior, los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente, presentaron en su mayoría (10 pacientes) un valor de albúmina sérica dentro de los rangos normales, Casi la mitad de pacientes que iban a ser intervenidos presentaron hipoalbuminemia, lo que motivó que estos pacientes reciban aporte proteico previo a la intervención quirúrgica,

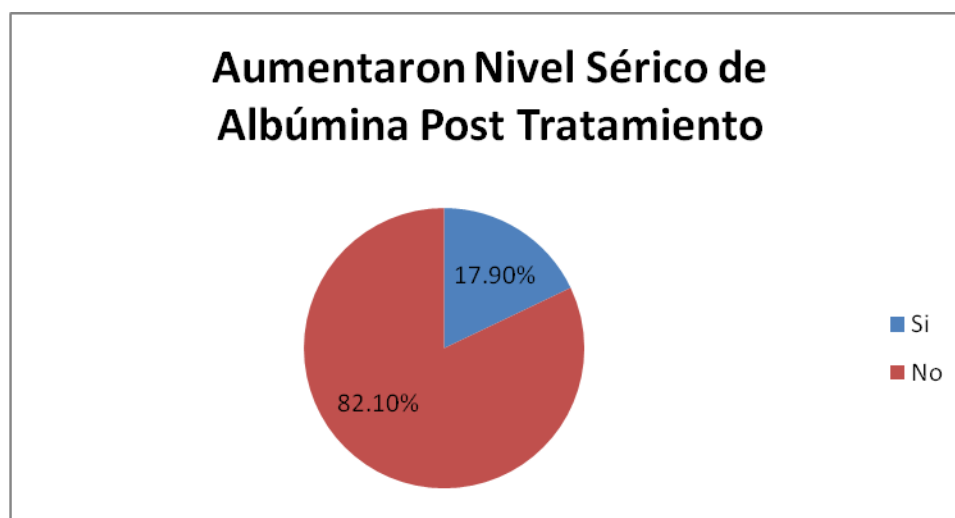
- ✚ Pacientes que aumentaron su nivel de albumina sérica posterior al tratamiento:

En el presente caso, se evaluó el nivel de albúmina sérica en pacientes que habían recibido algún tipo de tratamiento para Colangiocarcinoma, ya sea quirúrgico, paliativo o ambos. Se determinó de esta manera, si el nivel de albúmina sérica había aumentado durante su periodo de recuperación, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla N°14: Aumento de Albúmina Sérica en pacientes tratados para Colangiocarcinoma

Aumento del nivel de Albúmina Sérica	Casos	%
Si	10	17.90%
No	46	82.10%

Gráfico N°20: Aumento de Albúmina Sérica en pacientes tratados para Colangiocarcinoma



Cabe mencionar que del total de pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento para el Colangiocarcinoma (56 pacientes), 46 de ellos (82.1%) no presentó un aumento del valor sérico de albúmina, mientras que solo 10 pacientes (17.9%) logró mejorar su cifra inicial, pudiendo ser este un factor que interviniera de manera positiva en la recuperación de la minoría de los casos tratados.

- Con relación a los valores de hemoglobina

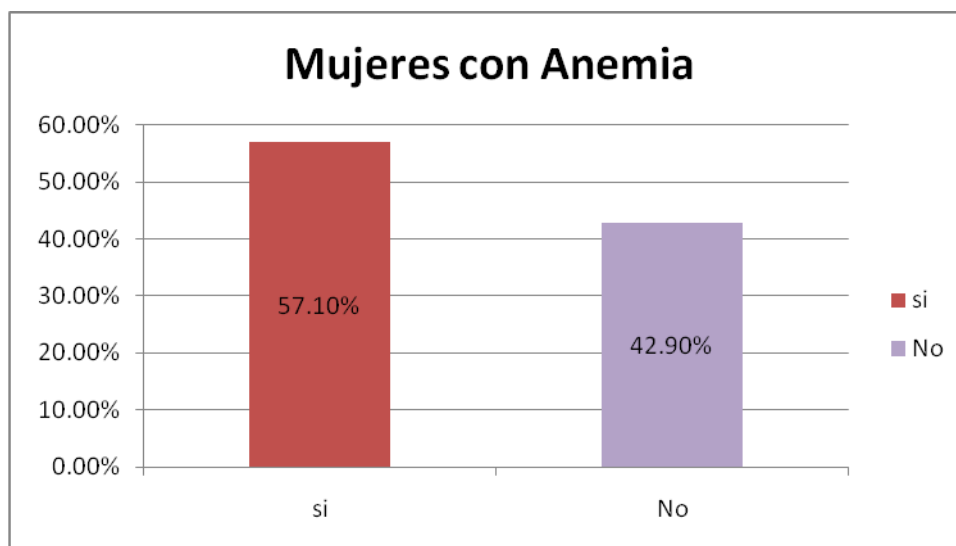
En relación a los niveles de hemoglobina (Valor normal mujer: 12.1-15.1 g/dl; varón: 13.8-17.2 g/dl) del grupo de pacientes del presente estudio, se determinó si existía o no anemia de acuerdo a la distribución por sexo para establecer una relación con el estado nutricional de los pacientes con Colangiocarcinoma, resultando lo siguiente:

- ✚ Pacientes mujeres con Anemia (Hemoglobina <12.1 g/dl)
Determinado en una población total de 35 mujeres.

Tabla N°15: Mujeres con diagnóstico de Colangiocarcinoma y Anemia

Anemia	Casos	%
si	20	57.10%
No	15	42.90%

Gráfico N°21: Mujeres con diagnóstico de Colangiocarcinoma y Anemia



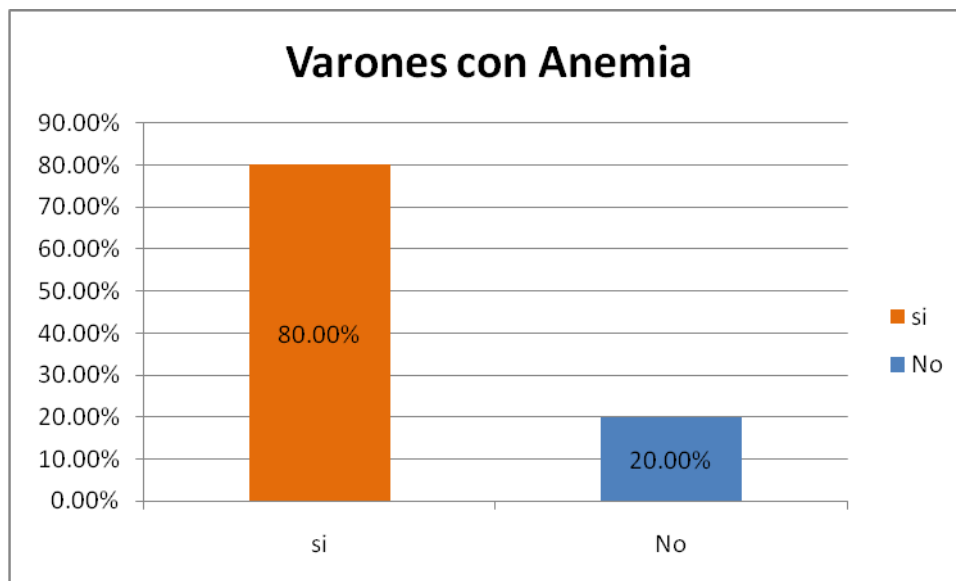
- ✚ Pacientes varones con Anemia (Hemoglobina <13.8 g/dl).
Determinado en una población total de 25 varones.

Tabla N°16: Varones con diagnóstico de Colangiocarcinoma y Anemia

Anemia	%	Casos
si	80.00%	20

No	20.00%	5
----	--------	---

Gráfico N°22: Varones con diagnóstico de Colangiocarcinoma y Anemia



Se demuestra que en ambos géneros, tanto en la población femenina como la masculina, la gran mayoría de pacientes presentaron un cuadro de anemia al inicio o durante el curso de la enfermedad, señalándose que 20 mujeres (57.1%) y 20 varones (80%) presentaron valores de hemoglobina por debajo de los normal.

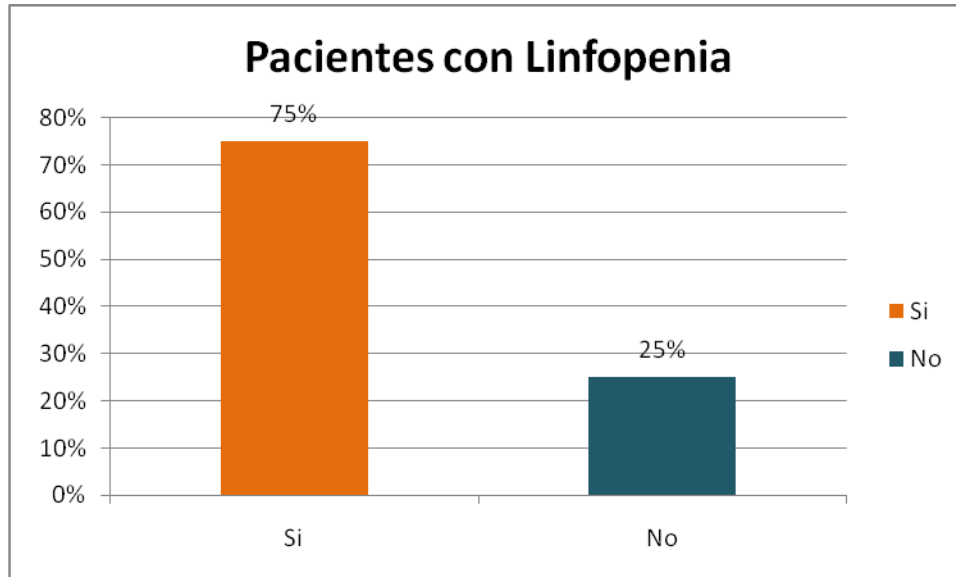
➤ En relación a los valores porcentuales de Linfocitos:

Con respecto al estado inmunológico de los pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma, se estableció el nivel porcentual de linfocitos (VN: 25%-35%) con el fin de establecer si existe relación entre la neoplasia y un estado de Linfopenia, dando como resultado, lo siguiente:

Tabla N°17: Linfopenia en pacientes diagnosticados con Colangiocarcinoma

Linfopenia	Casos	%
Si	45	75%
No	15	25%

Gráfico N°23: Linfopenia en pacientes diagnosticados con Colangiocarcinoma



En este caso se puede observar en el gráfico anterior, que del total de pacientes con Colangiocarcinoma, 45 de ellos (75%) presentaron un porcentaje de linfocitos inferior al valor normal, determinándose un estado de Linfopenia, el cual refleja que la mayoría de pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma presentan un estado inmunológico disminuido y podría influenciar en su morbilidad y en el tiempo de sobrevivencia.

➤ Con relación a los niveles de Fosfatasa Alcalina:

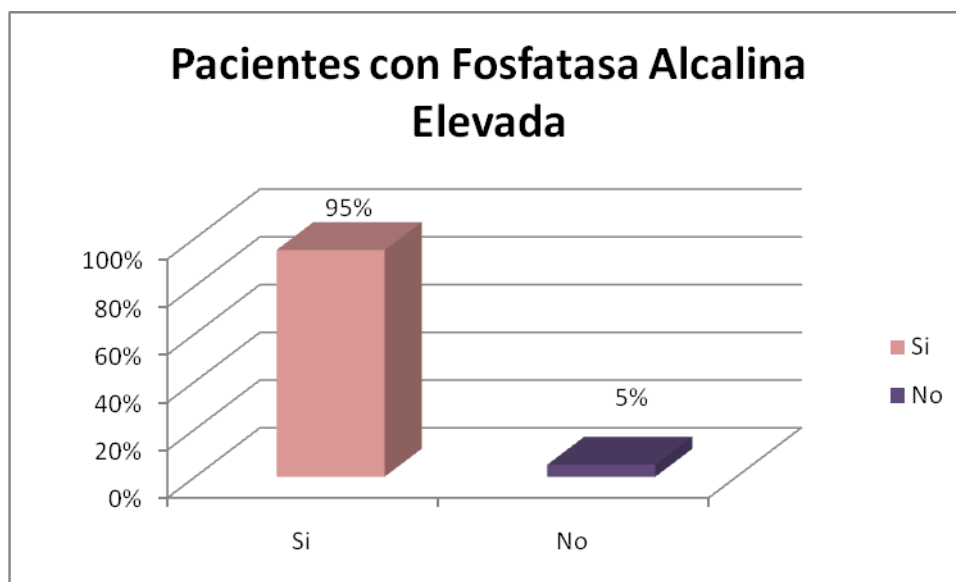
✚ Fosfatasa Alcalina Elevada en pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma:

En el presente estudio se determinó en el total de los pacientes diagnosticados con Colangiocarcinoma, el número de individuos que al momento de su diagnóstico cursaron con niveles, por encima del valor normal, de fosfatasa alcalina (VN: 44-147 UI/L), como indicador de un patrón colestásico relacionado a la neoplasia subyacente. De tal manera se determinó lo siguiente con respecto a la Hiperfosfatasaemia, resultando:

Tabla N°18: Pacientes diagnosticados de Colangiocarcinoma con Fosfatasa Alcalina Elevada (>147 UI/L)

Hiperfosfatasemia	Casos	%
Si	57	95%
No	3	5%

Gráfico N°24: Pacientes diagnosticados de Colangiocarcinoma con Fosfatasa Alcalina Elevada (>147 UI/L)



De acuerdo a lo observado en el gráfico, se determina que del total de pacientes estudiados en la presente investigación, 57 de ellos (95%) al momento del diagnóstico presentó un nivel elevado de fosfatasa alcalina sérica. Por otro lado, solo 3 pacientes (5%) no presentó elevación de esta enzima. Es así como se interpreta que un grupo predominantemente mayoritario de pacientes presentó la elevación de esta enzima cuya causa subyacente es una obstrucción biliar.

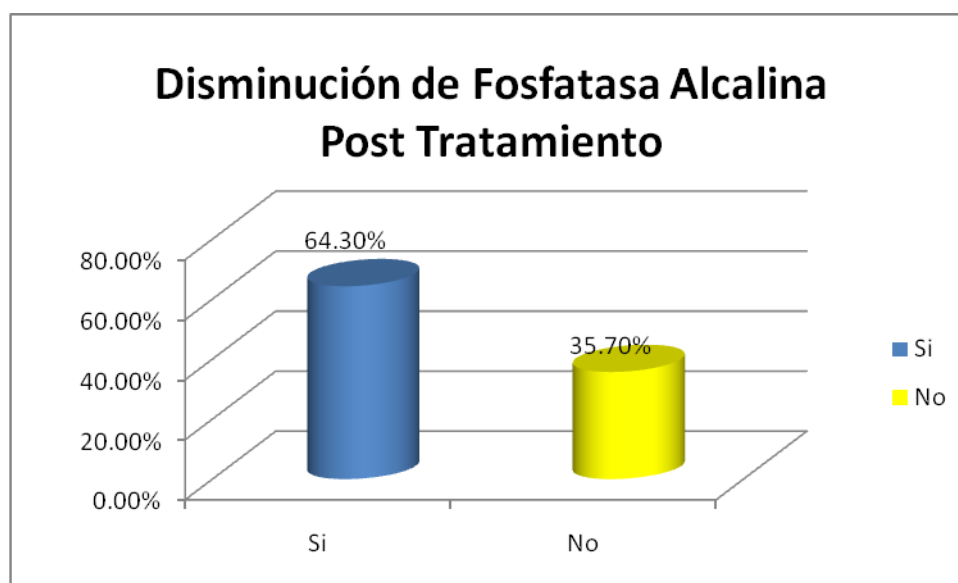
- ✚ Disminución de Fosfatasa alcalina en pacientes que recibieron tratamiento (población: 56 pacientes)

Se determinó que del total de la población en el presente estudio, 56 pacientes han recibido algún tipo de tratamiento. Basado en ello, se determinó cuántos de estos pacientes habían presentado una disminución del valor de fosfatasa alcalina posterior al tratamiento con respecto a lo señalado al momento de su diagnóstico, resultando lo siguiente:

Tabla N°19: Disminución de Fosfatasa Alcalina en pacientes que recibieron tratamiento para Colangiocarcinoma

Disminución de Fosfatasa alcalina	Casos	%
Si	36	64.30%
No	20	35.70%

Gráfico N° 25: Disminución de Fosfatasa Alcalina en pacientes que recibieron tratamiento para Colangiocarcinoma



En relación a los resultados, se determinó que del total de pacientes que recibieron un determinado tratamiento para el Colangiocarcinoma, 36 de ellos (64.3%), lograron disminuir sus niveles de fosfatasa alcalina sérica, reflejando una mejora notable en el patrón colestásico gracias a que fueron tratados. Por otro lado, 20 de ellos (35.7%) no logró disminuir el valor de esta enzima a pesar de haber recibido tratamiento específico para su condición.

✚ Disminución del nivel de Fosfatasa Alcalina en pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente (Población: 19 pacientes)

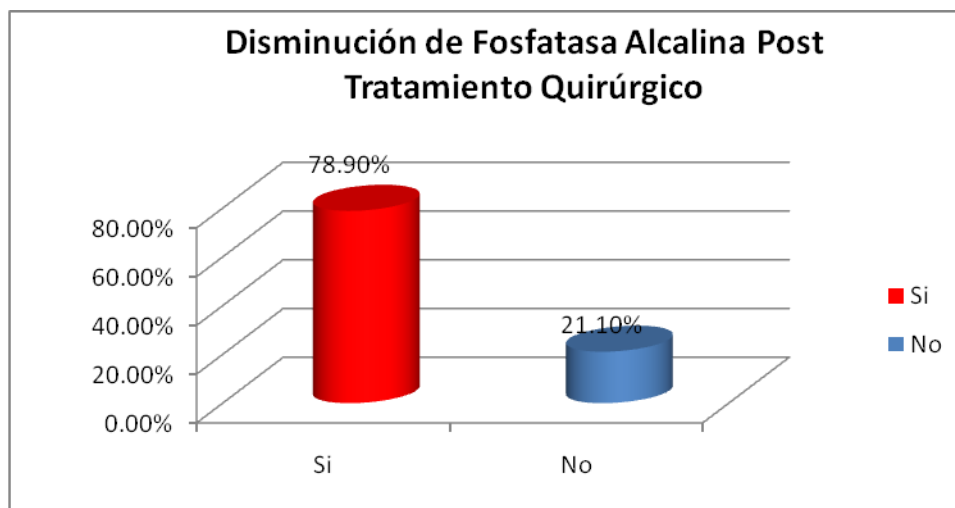
Al conocer los valores de fosfatasa alcalina de los pacientes con Colangiocarcinoma al momento de su diagnóstico, era necesario valorar si ésta cifra se modificaba o no en el grupo de pacientes a quienes se les practicó una

intervención quirúrgica. El objetivo es evaluar si dicho valor ha disminuido en relación al tratamiento quirúrgico, obteniéndose lo siguiente:

Tabla N°20: Disminución de Fosfatasa Alcalina en pacientes con tratamiento quirúrgico para Colangiocarcinoma

Disminución de Fosfatasa Alcalina	Casos	%
Si	15	78.90%
No	4	21.10%

Gráfico N°26: Disminución de Fosfatasa Alcalina en pacientes con tratamiento quirúrgico para Colangiocarcinoma



Habiéndose observado que la mayoría de pacientes que recibieron tratamiento para el Colangiocarcinoma habían disminuido los valores séricos iniciales de fosfatasa alcalina, se estudió dicho impacto en el grupo de pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente, reflejando que del total de 19 pacientes, tuvieron un resultado positivo al disminuir el nivel de fosfatasa alcalina 15 de los casos (78.9%), sin embargo 4 pacientes (21.1%), no logró este resultado a pesar de haber sido sometido a una resección quirúrgica total de la tumoración.

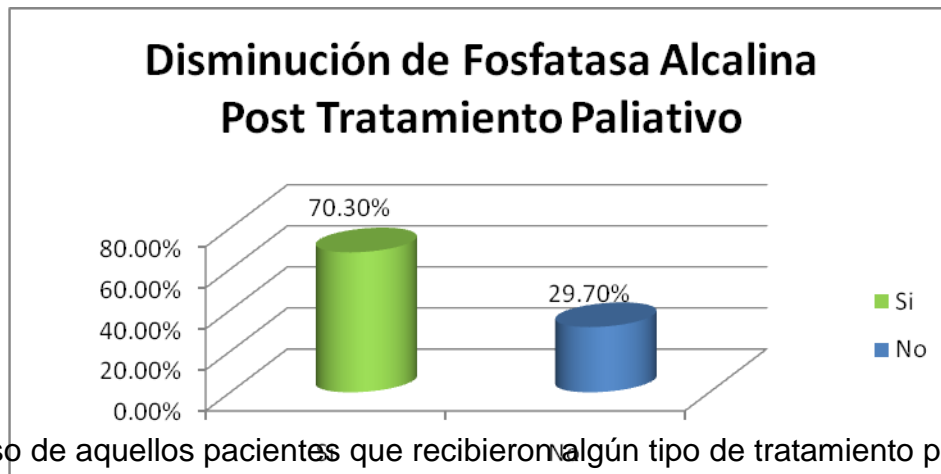
- ✚ Disminución del nivel de Fosfatasa Alcalina en pacientes que fueron tratados con Terapia Paliativa (Población: 37 pacientes)

En caso de aquellos pacientes que recibieron tratamiento paliativo, ya sea derivación biliar externa mediante la colocación de un catéter pig tail, stent o ambos, o la realización de un drenaje biliar percutáneo transparietohepático o mediante la realización de una esfinterotomía con colocación de stent, se evaluó si los valores iniciales de fosfatasa alcalina elevada había disminuido posterior al tratamiento, encontrándose lo siguiente:

Tabla N°21: Disminución de Fosfatasa Alcalina en pacientes con tratamiento paliativo para Colangiocarcinoma

Disminución de Fosfatasa Alcalina	Casos	%
Si	26	70.30%
No	11	29.70%

Grafico N°27: Disminución de Fosfatasa Alcalina en pacientes con tratamiento paliativo para Colangiocarcinoma



En el caso de aquellos pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento paliativo, se determinó que 26 de los 37 casos registrados, lograron la disminución del nivel sérico de fosfatasa alcalina (70.30%), mientras que 11 casos (29.70%) no lograron disminuir estas cifras a pesar del tratamiento.

- Con relación al marcador tumoral Ca 19.9.

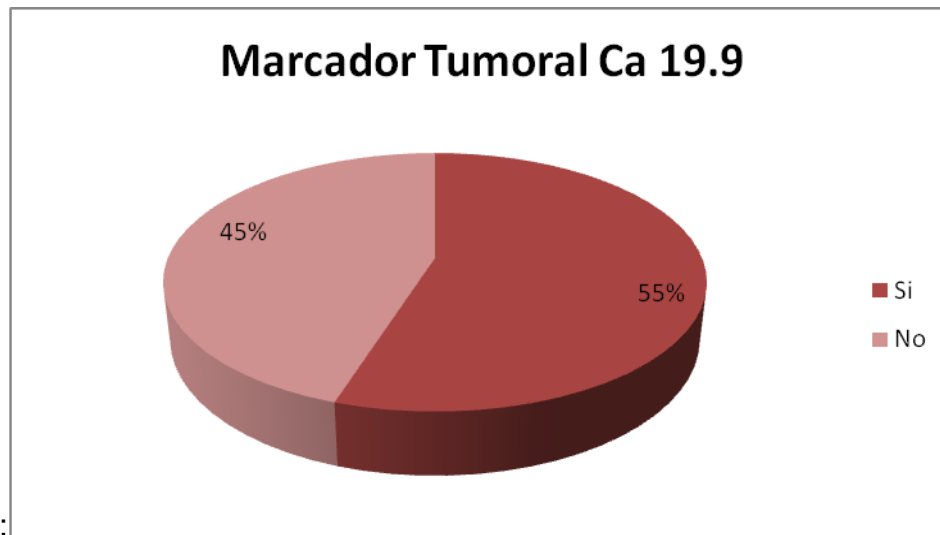
En relación al marcador tumoral Ca 19.9 (valor normal 0 a 37 U/ml), se encontró que dicha prueba fue realizada en la casi totalidad de pacientes, encontrándose niveles de significado diagnóstico en 33 pacientes (55%) y valores mayores a

1200 U/ml en 12 pacientes, de los cuales 10 de ellos pertenecían al Colangiocarcinoma Extrahepático y 2 al Colangiocarcinoma Intrahepático.

Tabla N° 22: Pacientes con Marcador Tumoral Ca 19.9 positivo para el diagnóstico de Colangiocarcinoma

Ca 19.9 positivo	Casos	%
Si	33	55%
No	27	45%

Gráfico N°28: Pacientes con Marcador Tumoral Ca 19.9 positivo para el diagnóstico de Colangiocarcinoma



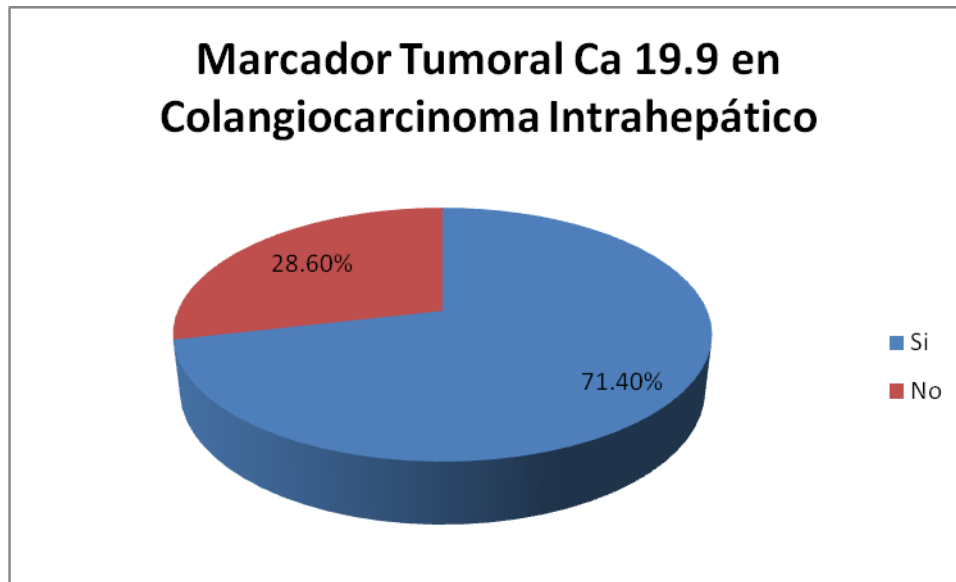
En cuanto a los 7 casos de nuestra serie, diagnosticados como Colangiocarcinoma Intrahepático, el marcador tumoral Ca 19.9 fue encontrado muy elevado al inicio de la enfermedad en 5 casos (71.40%). Los otros 2 casos tenían valores dentro de los rangos normales (28.6%)

Tabla N° 23: Marcador Tumoral Ca 19.9 de valor positivo para diagnóstico de Colangiocarcinoma Intrahepático

Ca 19.9	Casos	%
Si	5	71.40%

No	2	28.60%
----	---	--------

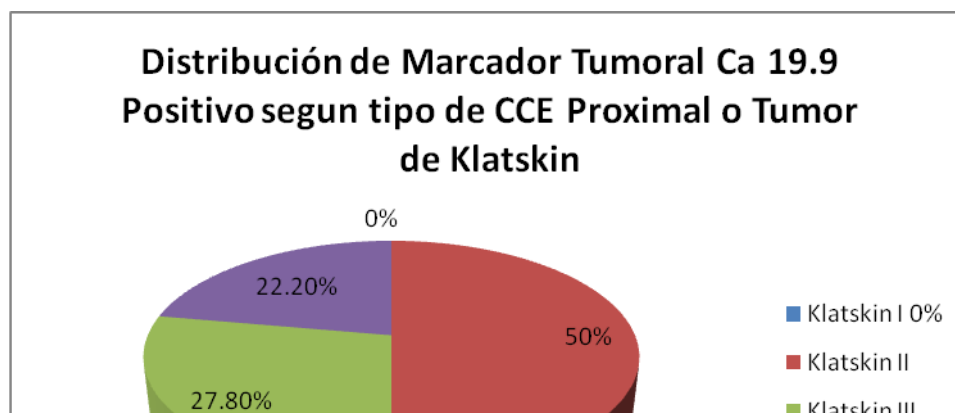
Gráfico N° 29: Marcador Tumoral Ca 19.9 de valor positivo para diagnóstico de Colangiocarcinoma Intrahepático



En los 53 casos diagnosticados de Colangiocarcinoma Extrahepático en nuestro estudio, 28 pacientes (52.8%) tuvieron el Ca 19.9 elevado y los 25 casos restantes (47.2%) los valores estuvieron dentro del rango normal.

Con respecto a los pacientes con Colangiocarcinoma Extrahepático, se observó 28 casos (52.8%) tuvieron Ca 19.9 elevado, de los cuales, 18 casos pertenecían al tipo de CCE Proximal o Klatskin (64.3%). De este grupo de pacientes, se determinó que aquellos cuyo Ca 19.9 tuvo un valor elevadamente significativo para el diagnóstico fue el CCE tipo Klatskin tipo II con 9 casos (50%), seguido de 5 casos de CCE Klatskin tipo III (27.8%) y por ultimo CCE Klatskin tipo IV con 4 casos (22.2%)

Gráfico N°30: Marcador Tumoral Ca 19.9 en relación al tipo de Tumor de Klatskin



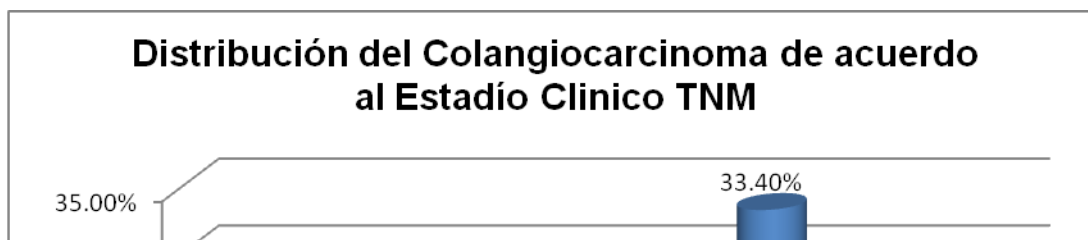
8. En relación a la determinación del estadio clínico de los 60 casos de Colangiocarcinoma, del presente estudio, he utilizado la clasificación recomendada por la OMS descrita en el marco teórico. En tal sentido los hallazgos fueron los siguientes:

Tabla N° 24: Distribución de casos de Colangiocarcinoma en relación al estadio clínico TNM

Estadio Clínico TNM	%
I	3.30%
II	26.70%
III	28.30%
IV	33.40%
No estadio clínico	8.30%

De acuerdo a lo observado en el cuadro, cabe resaltar que los estadios clínicos hallados en una mayor frecuencia, corresponde al Estadio IV (33.3%) seguido del estadio III (28.3%) y. Y en menor proporción el estadio II con 26.7%.

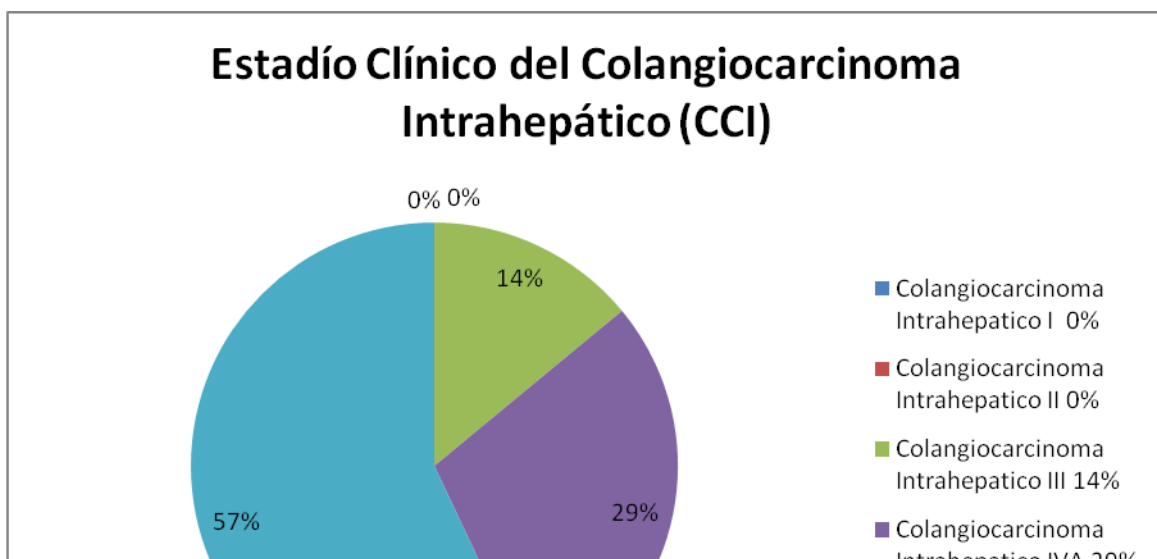
Gráfico N 31: Distribución de casos de Colangiocarcinoma en relación al Estadio clínico TNM



Estadio Clínico (TNM) en relación a su localización anatómica:

- ✓ Colangiocarcinoma Intrahepático: 2 casos estadio clínico IVA (29%); 4 casos estadio clínico IV B (57%); 1 caso estadio clínico III (14%). Estos hallazgos evidencian que en el Colangiocarcinoma de localización Intrahepática llegan a la consulta en estadios avanzados

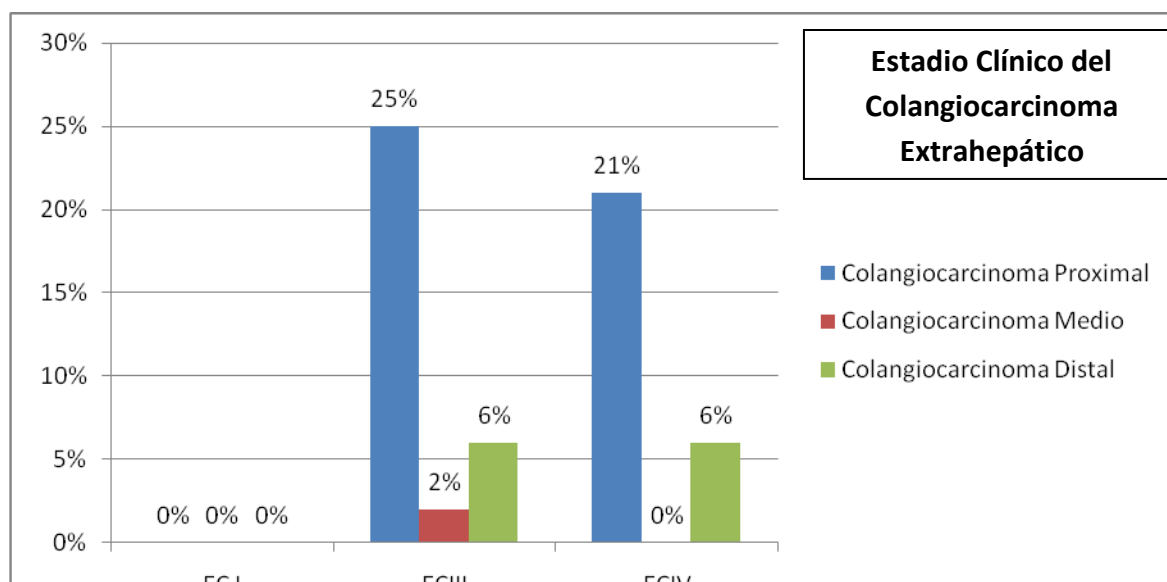
Gráfico Nº 32: Distribución del Colangiocarcinoma en relación al Estadio Clínico TNM



- ✓ Colangiocarcinoma Extrahepático proximal: 4 casos estadio clínico II (8%) (IIA =1 caso y IIB= 3 casos); 13 casos estadio clínico III (25%) (IIIA = 5 casos y IIIB= 7 casos y 1 sin especificar); 11 casos estadio clínico IV (21%) (IVA = 6 casos y IVB= 5 casos).
- ✓ Colangiocarcinoma Extrahepático distal: 2 casos estadio clínico I (4%) (IA = 0 casos y IB = 2 casos); 10 casos estadio clínico II (19%) (IIA =7 casos y IIB= 3 casos); 3 casos estadio clínico III (6%) (IIIA = 0 casos y IIIB= 3 casos); 3 casos estadio clínico IV (6%)
- ✓ Otros: CCE tercio medio: 1 caso estadio clínico IIA (2%) y 1 caso estadio clínico III. (2%)
- ✓ No precisan: 5 casos (9%). En estos casos no se dispuso de la información requerida para determinar el estadiaje clínico.

De acuerdo a los hallazgos el Colangiocarcinoma de localización tercio proximal o tumor de Klatskin, que es el más predominante de localización extrahepática en nuestro estudio muestra un alto porcentaje de pacientes en estadios III y IV (25% y 21% respectivamente).

Gráfico Nº 33: Distribución del Colangiocarcinoma Extrahepático en relación al Estadío Clínico TNM



9. En relación a la tasa de morbilidad hallada en el presente estudio, los resultados fueron los siguientes:

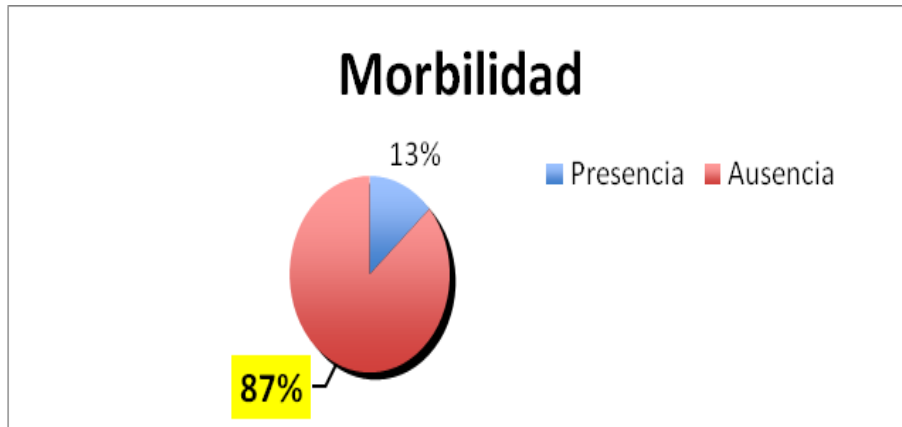
➤ Morbilidad:

Tabla N°25: Pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma que presentaron algún tipo de Morbilidad

Morbilidad	%
Si	13.30%
No	86.70%

Con relación a la morbilidad del total de pacientes estudiados, se observa que durante la etapa de diagnóstico, tratamiento quirúrgico o procedimiento paliativo inmediato, encontramos una tasa de morbilidad de 13% (8 pacientes).

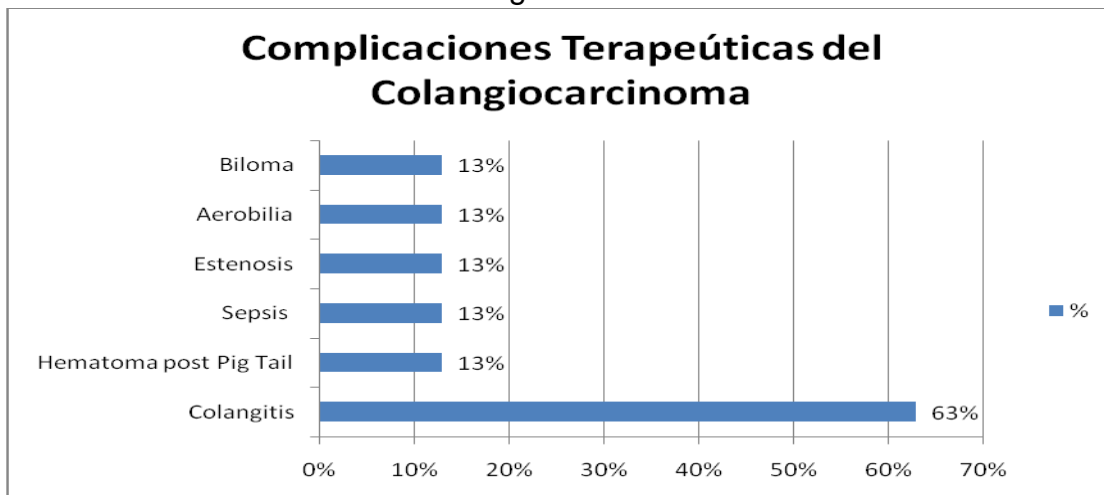
Gráfico N° 34: Morbilidad en Pacientes con Diagnóstico de Colangiocarcinoma



Teniendo en cuenta las complicaciones reportadas en la literatura internacional nuestros hallazgos fueron los siguientes:

- ✓ Colangitis: 5 casos (2 casos estadio clínico IIB, 1 caso estadio IIIA ,1 caso estadio clínico IVA y 1 caso estadio IVB). 3 casos por pig tail, 2 casos por colocación de stent. (63%)
- ✓ Hematoma post colocación de pig tail: 1 caso (estadio clínico IIIA) (13%)
- ✓ Sepsis: 1 caso (estadio clínico IIB) post colocación de stent (13%)
- ✓ Estenosis: 1 caso (estadio clínico IIB) post colocación de stent (13%)
- ✓ Aerobilia: 1 caso (estadio clínico IIIB) post colocación de pig tail (13%)
- ✓ Biloma: 1 caso (estadio clínico IIIB) en paciente post duodenopancreatectomía con anastomosis Y roux tipo Whipple. (13%)

Gráfico Nº 35: Frecuencia de Complicaciones terapéuticas en el Colangiocarcinoma



Las complicaciones descritas se presentaron en el grupo de pacientes con Colangiocarcinoma Extrahepático. No hubo hallazgos de complicaciones relacionadas a Colangiocarcinoma Intrahepático.

Como puede observarse en los hallazgos resaltados en la gráfica previa se infiere que la colangitis por procedimiento terapéutico paliativo fue la complicación más frecuente que incidió en la tasa de morbilidad

Por otro lado debemos destacar que estas complicaciones se presentaron con mayor frecuencia en el estadio clínico IIB o más avanzados.

Morbilidad en relación a otros tratamientos paliativos en Colangiocarcinoma: de un total de 8 pacientes, 7 de ellos (87.5%) se complicaron por el uso del dispositivo de drenaje biliar externo conocido como pig tail, mientras que solo 1 paciente (12.5%) presento complicaciones debido a la colocación de un stent.

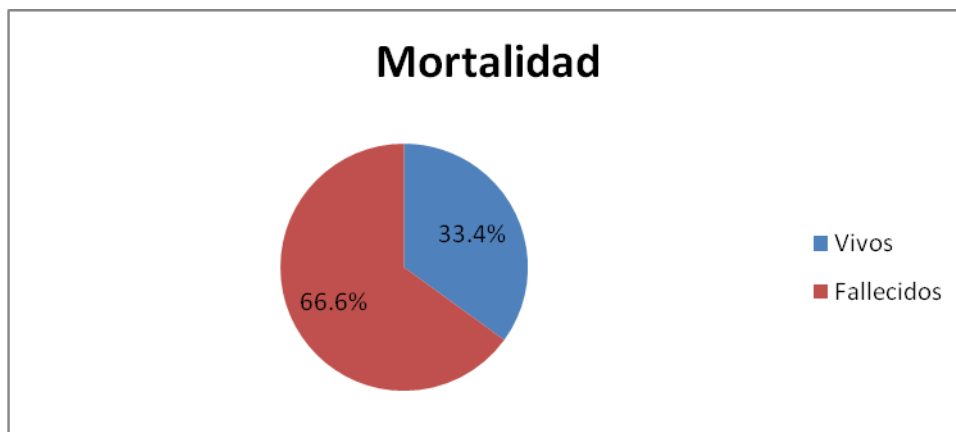
➤ Mortalidad

En relación a la tasa de mortalidad encontrada en la población estudiada de manera general, se encontró lo siguiente:

Tabla N° 26: Tasa de Mortalidad del Colangiocarcinoma

Mortalidad	%
Vivos	33.4%
Fallecidos	66.6%

Gráfico N° 36: Tasa de Mortalidad del Colangiocarcinoma



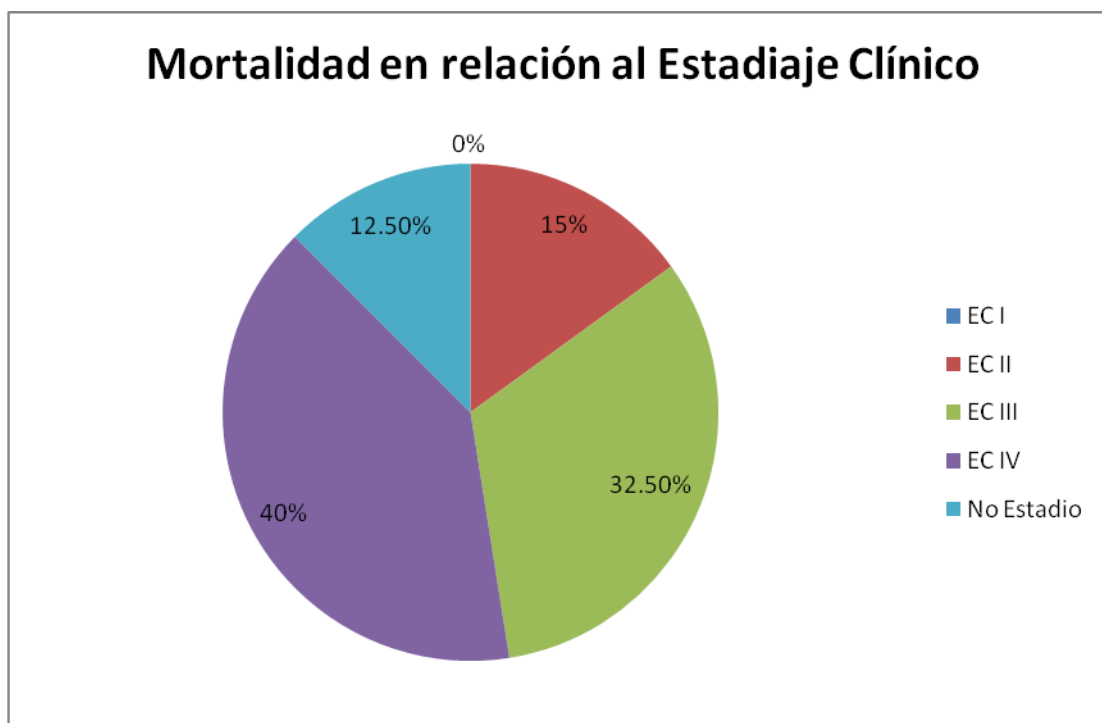
De acuerdo a los hallazgos 40 pacientes han fallecido (66.6%) y 20 pacientes permanecen aún vivos al terminar el estudio (33.4%).

Al relacionarse la mortalidad con la localización anatómica, se encontró que del total de 40 pacientes fallecidos, 7 de ellos padecían de Colangiocarcinoma Intrahepático, indicando que el total de los pacientes (100%) de esta categoría fallecieron. Por otro lado, 33 pacientes padecían de Colangiocarcinoma Extrahepático, siendo predominante la mortalidad en el grupo de Colangiocarcinoma Extrahepático de localización Proximal o tipo Klatskin (57.6%)

Asimismo, al hacer un análisis bivalente entre la mortalidad y el Estadío clínico TNM según la OMS del Colangiocarcinoma, se encontraron los siguientes hallazgos:

- ✓ Estadío Clínico I: 0 pacientes fallecidos.
- ✓ Estadío Clínico II: 6 pacientes fallecidos (15%)
- ✓ Estadío Clínico III: 13 pacientes fallecidos (32.5%)
- ✓ Estadío Clínico IV: 16 pacientes fallecidos (40%)
- ✓ No especificado: 5 pacientes fallecidos. (12.5%)

Gráfico N° 37: Tasa de Mortalidad en relación al Estadío Clínico del Colangiocarcinoma



De acuerdo a los hallazgos, la mayor mortalidad se encontró en los pacientes con estadios clínicos III y IV (72.5 %)

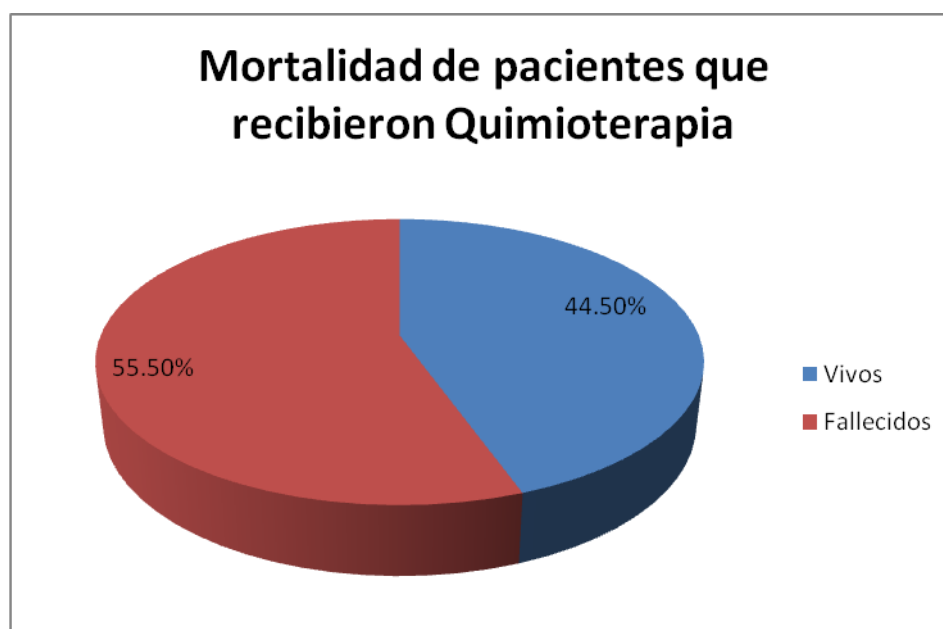
✚ Mortalidad de pacientes que recibieron quimioterapia:

Se determinó la mortalidad en el grupo de 9 pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico para evaluar el rol que desempeña este factor terapéutico en la recuperación de los pacientes con Colangiocarcinoma, resultando lo siguiente:

Tabla N° 27: Tasa de Mortalidad en pacientes que recibieron Quimioterapia

Pacientes Quimioterapia	%
Vivos	44.50%
Fallecidos	55.50%

Gráfico N° 38: Mortalidad en pacientes que recibieron Tratamiento con Quimioterapia para Colangiocarcinoma



Se determinó que de los 9 pacientes que recibieron quimioterapia, el mayor porcentaje de los mismos falleció (55.5%), mientras que el 44.5% permaneció vivo

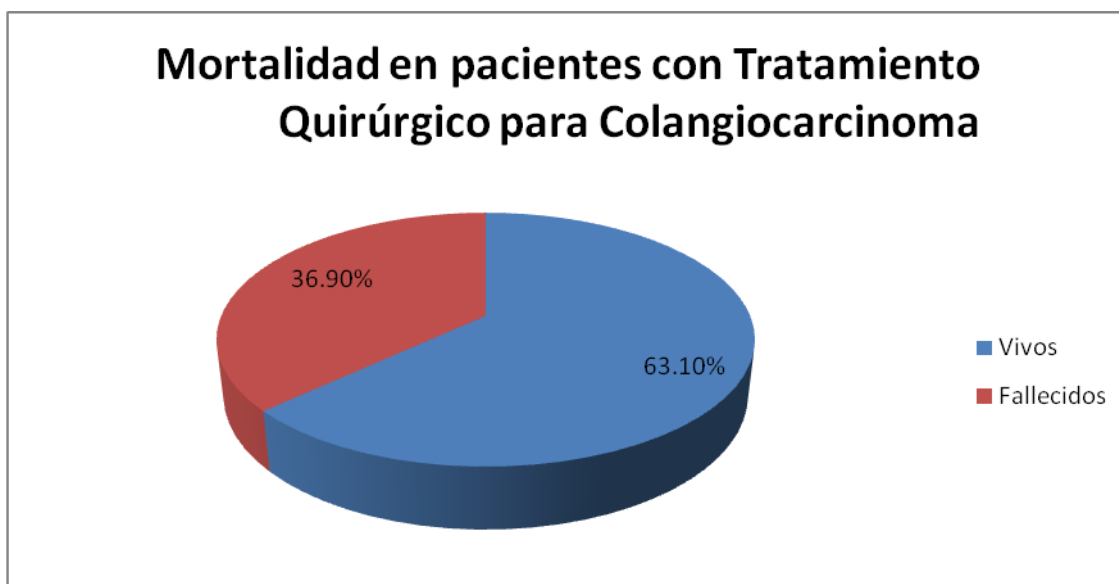
✚ Mortalidad en pacientes con tratamiento quirúrgico:

En este caso se determinó la mortalidad en el grupo de pacientes que habían sido sometidos a una intervención quirúrgica, ya sea de carácter curativo o paliativo (19 pacientes), obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla N° 28: Mortalidad en pacientes sometidos a Tratamiento Quirúrgico para el Colangiocarcinoma

Mortalidad	%
Vivos	63.10%
Fallecidos	36.90%

Gráfico N 39: Mortalidad en pacientes sometidos a Tratamiento Quirúrgico para el Colangiocarcinoma



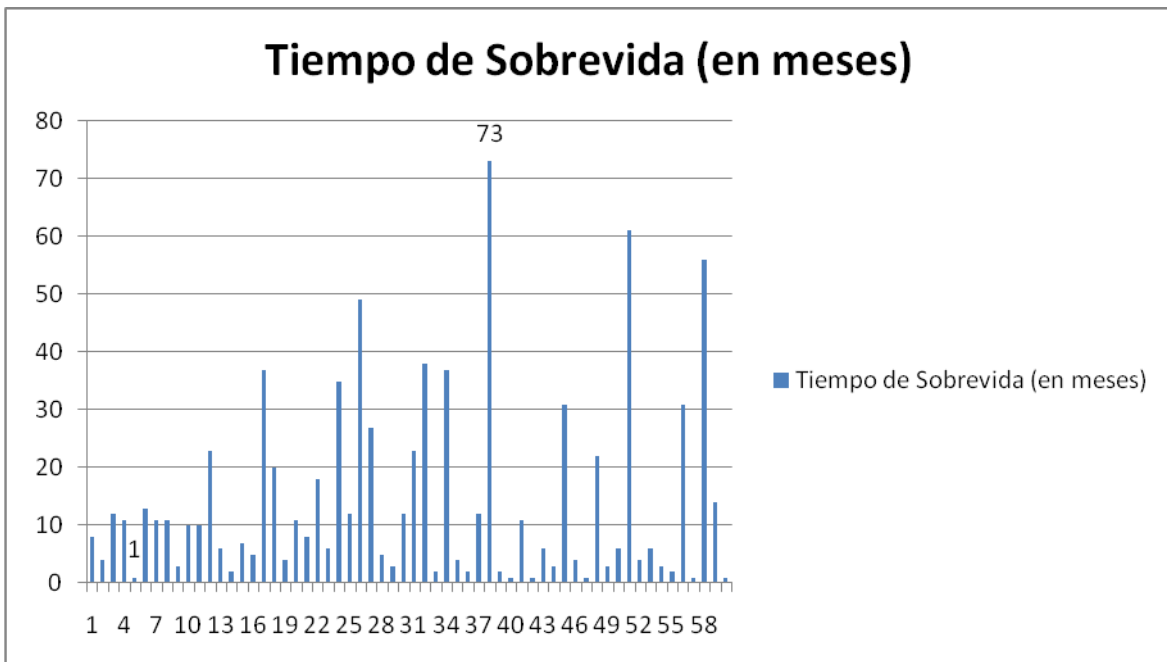
En relación a los hallazgos, se determinó que del total de pacientes que habían sido sometidos a una cirugía del Colangiocarcinoma, la mayoría 63.1% se mantuvo vivo, mientras que el 36.9% falleció. De este grupo de pacientes, 11 fueron sometidos a la operación de Whipple, registrándose que 7 pacientes (63.6%) lograron sobrevivir y 4 de ellos (36.4%) fallecieron.

10. El tiempo de supervivencia promedio de la muestra estudiada es de 14 meses (un año y dos meses).

El tiempo mínimo de supervivencia fue de un mes (1 mes), en 7 pacientes de los cuales 3 de ellos pertenecían al grupo de Colangiocarcinoma Intrahepático, 3 al grupo de Colangiocarcinoma Extrahepático tipo Klastkin y 1 al grupo de Colangiocarcinoma Extrahepático Distal. Todos los pacientes considerados fueron diagnosticados a partir de estadios clínicos avanzados (III-IV).

Por otro lado el máximo tiempo de supervivencia fue de 73 meses (seis años y un mes), cifra que alcanzó una paciente perteneciente al grupo de Colangiocarcinoma Extrahepático Distal, de 79 años de edad, quien fue diagnosticada en el mes de Enero del año 2006 de CCE tipo Colédoco Distal en estadio IB, presentando como factores de riesgo de importancia a la litiasis vesicular y una colecistectomía previa. Ella fue sometida a la resección completa de la neoplasia mediante una operación de Whipple, habiendo sido previamente tratada mediante la colocación de un stent por PCRE. No recibió quimioterapia o radioterapia.

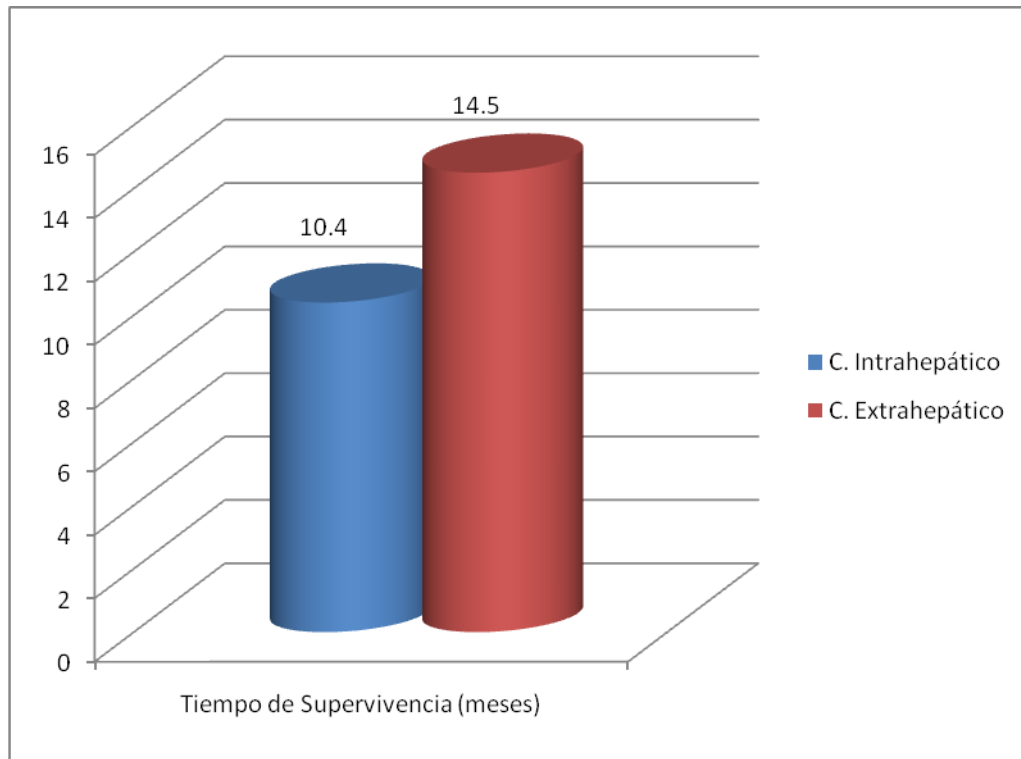
Gráfico N° 40: Tiempo de Sobrevida en pacientes con Colangiocarcinoma



Al relacionarse el tiempo de supervivencia con la localización anatómica del Colangiocarcinoma, se encontró lo siguiente:

- ✓ Colangiocarcinoma Intrahepático: promedio de supervivencia fue de 10.4 meses.
- ✓ Colangiocarcinoma Extrahepático: promedio de supervivencia fue de 14.5 meses

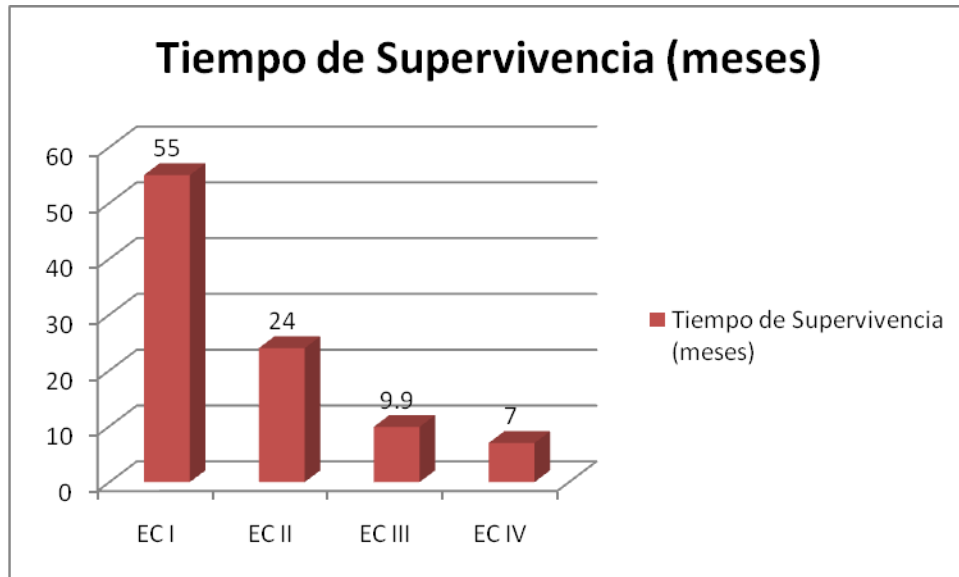
Gráfico N° 41: Tiempo de Sobrevida en relación a la Localización Anatómica del Colangiocarcinoma



Al relacionar el tiempo de supervivencia promedio con el Estadío clínico, se encontró lo siguiente:

- ✓ Estadío Clínico I: 55 meses
- ✓ Estadío Clínico II: 24 meses
- ✓ Estadío Clínico III: 9.9 meses
- ✓ Estadío Clínico IV: 7 meses

Gráfico Nº 42: Tiempo de Sobrevida en pacientes con Colangiocarcinoma en relación a su Estadío Clínico



Con respecto a los 20 pacientes que han sobrevivido, se sabe que 10 de ellos (50%) fueron diagnosticados en el año 2011, mientras que 4 de ellos (20%) fueron diagnosticados en el año 2009. Siendo solo 1 paciente (5%) diagnosticado en el año 2006.

Por otro lado se ha determinado que el Tiempo de Sobrevida en pacientes con tratamiento quirúrgico: fue de 24.6 meses; de aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente, a 11 pacientes (57.8%) se les realizó la operación de Whipple, y se calculó que su tiempo de supervivencia alcanzaría los 28.09 meses; mientras que el Tiempo promedio de supervivencia de pacientes que recibieron quimioterapia: fue de 23.6 meses. Cabe resaltar que el Tiempo de supervivencia promedio en pacientes que recibieron ambos tratamientos (tratamiento quirúrgico y quimioterapia): fue de 25.4 meses

11. Tratamiento:

Con relación al tratamiento empleado en el presente estudio, los hallazgos fueron los siguientes:

En los pacientes con CCI (7 pacientes), ninguno de ellos recibió tratamiento quirúrgico porque todos acudían a la consulta en estadios clínicos avanzados.

✓ Tratamiento quirúrgico en pacientes con CCE

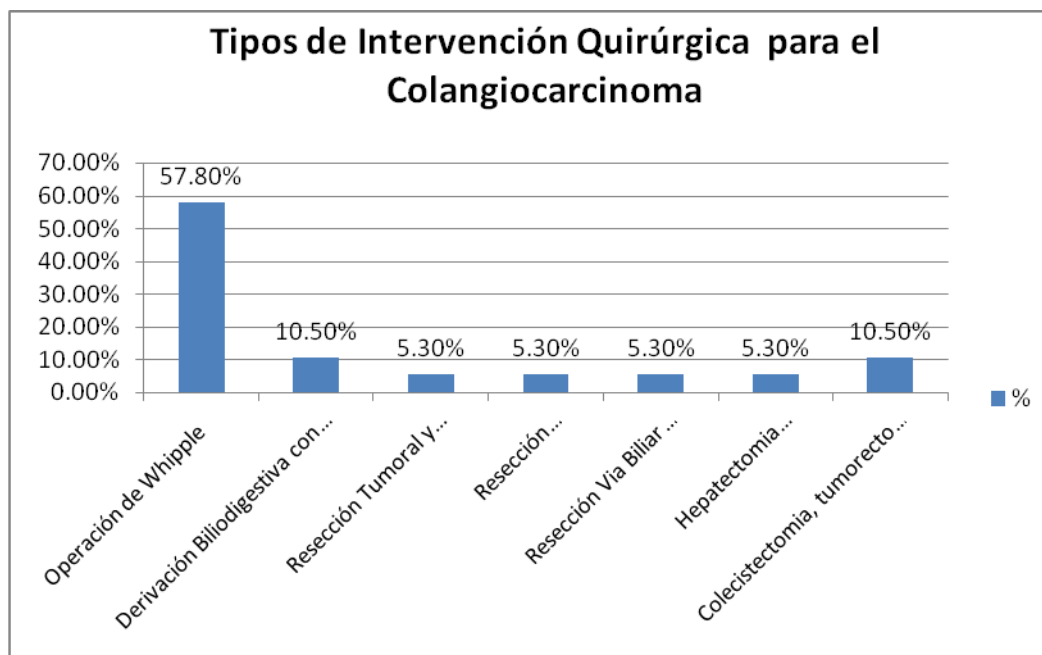
✚ Tipos de Tratamiento Quirúrgico en pacientes con CCE (19 pacientes)

Tabla N° 29: Tipos de Resección Quirúrgica en pacientes con Colangiocarcinoma Extrahepático (CCE)

Tratamiento Quirúrgico Intención Curativa	Casos	Localización	%
Operación de Whipple	11	Colédoco Distal	57.80%
Resección Tumoral y Reconstrucción Biliodigestiva	1	Klatskin IV	5.30%
Resección hepatocolodociana con Anast. Y Roux	1	Klatskin IV	5.30%
Resección Vía Biliar Principal, derivación biliodigestiva y anast. Y Roux	1	Colédoco Medio	5.30%
Hepatectomía derecha, resección vía biliar radical con anastomosis	1	Klatskin III A	5.30%
Colecistectomía, tumorectomía vía biliar principal	2	Klatskin III A	10.50%

Tratamiento Quirúrgico Intención Paliativa	Casos	Localización	%
Derivación Biliodigestiva	2	Colédoco Distal y Klatskin IIIB	10.50%

Gráfico N° 43: Tipos de Intervención Quirúrgica como tratamiento del Colangiocarcinoma

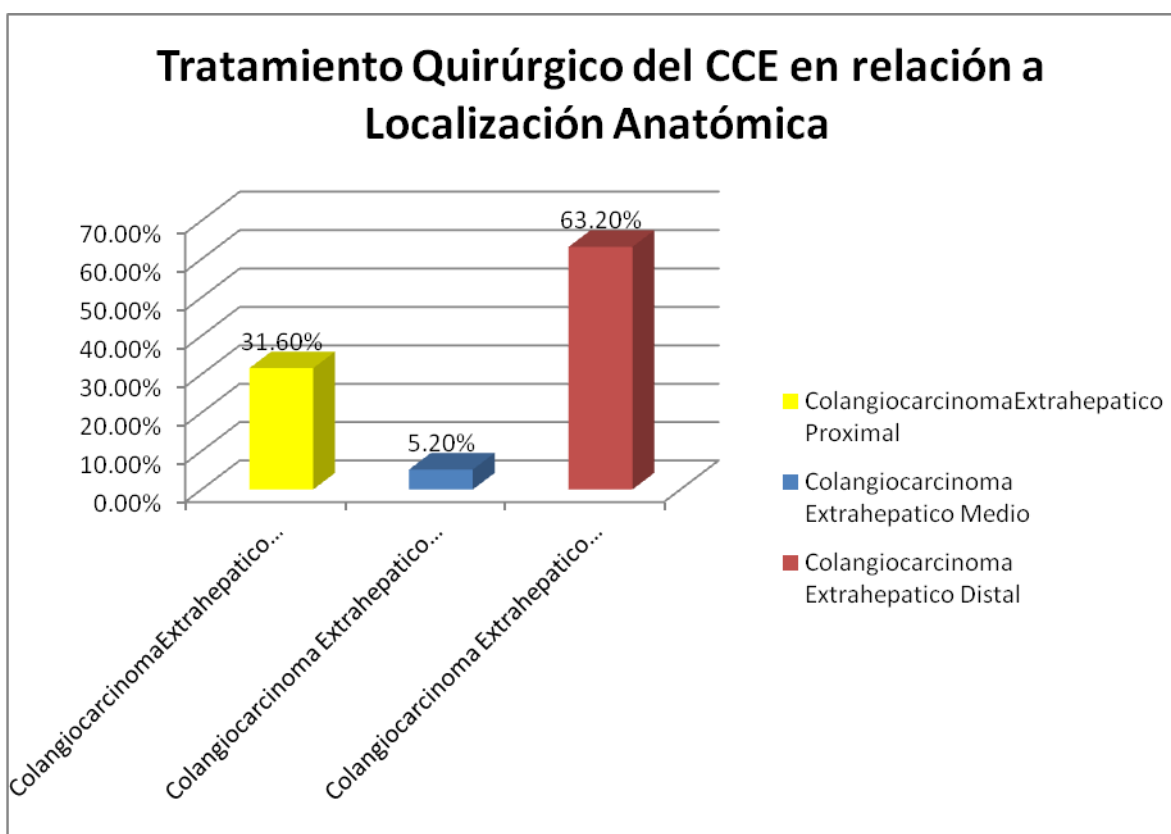


- ✚ Tratamiento Quirúrgico del Colangiocarcinoma Extrahepático por localización anatómica:

Tabla N° 30: Tratamiento Quirúrgico del Colangiocarcinoma Extrahepático en relación a la Localización Anatómica

Localización anatómica	%
Colangiocarcinoma Extrahepático Proximal	31.60%
Colangiocarcinoma Extrahepático Medio	5.20%
Colangiocarcinoma Extrahepático Distal	63.20%

Gráfico N ° 44: Tratamiento Quirúrgico del Colangiocarcinoma Extrahepático en relación a la Localización Anatómica



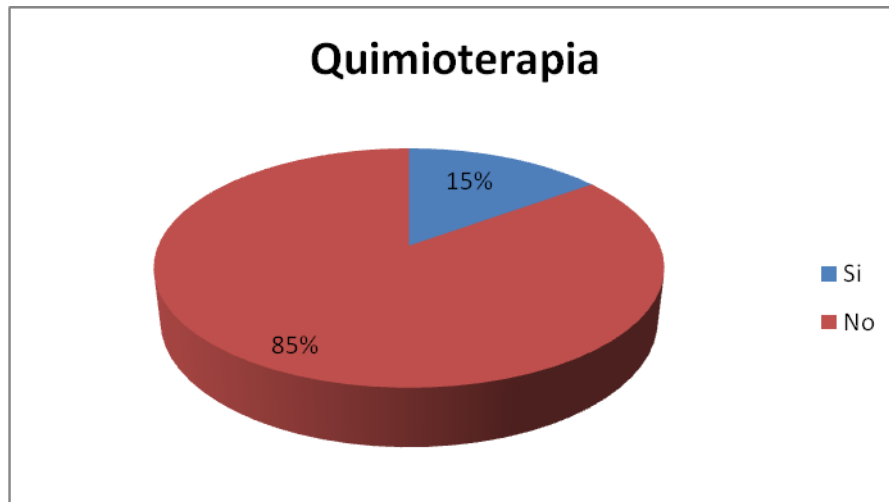
- Quimioterapia: En 9 pacientes el servicio de oncología médica programó quimioterapia complementaria empleándose los siguientes medicamentos combinados o no de acuerdo al caso: gencitabina,

oxaliplatino, capecitabina y/o 5 fluoracilo. El número de ciclos recibidos fue de un mínimo 3 ciclos en un paciente y un máximo de 20 ciclos en otro; siendo el promedio de 6 ciclos por paciente.

Tabla N° 31: Pacientes con Colangiocarcinoma que recibieron Quimioterapia

Quimioterapia	Casos	%
Si	9	15
No	51	85

Gráfico N° 45: Pacientes con Colangiocarcinoma que recibieron Quimioterapia

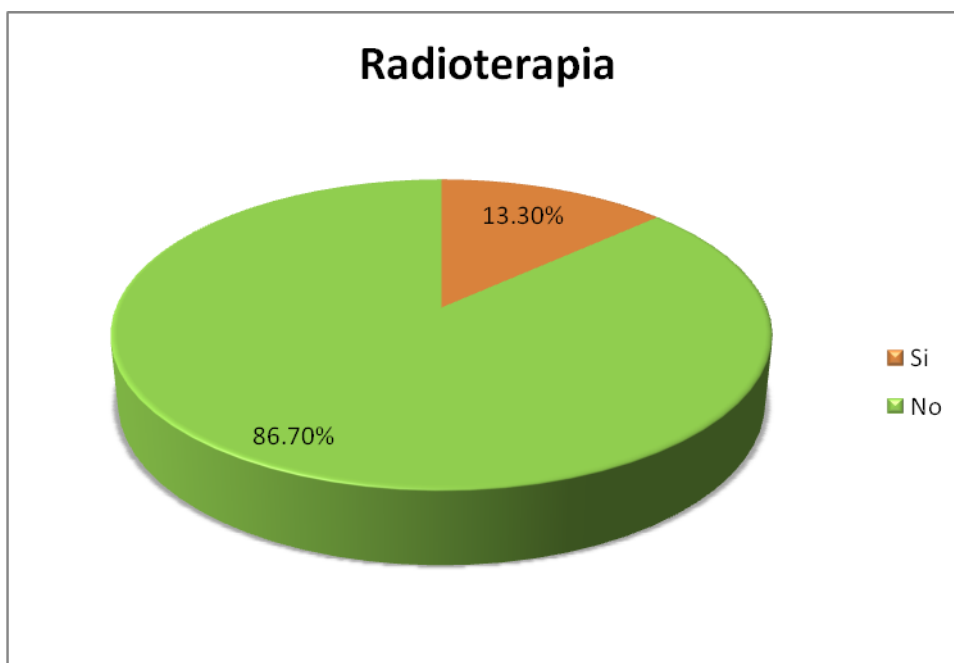


- Radioterapia: 8 pacientes, en los cuales se empleó una dosimetría distinta de acuerdo a cada caso que lo requería de tipo paliativa.

Tabla N° 32: Pacientes con Colangiocarcinoma que recibieron Radioterapia

Radioterapia	Casos	%
Si	8	13.30%
No	52	86.70%

Gráfico N° 46: Pacientes con Colangiocarcinoma que recibieron Radioterapia



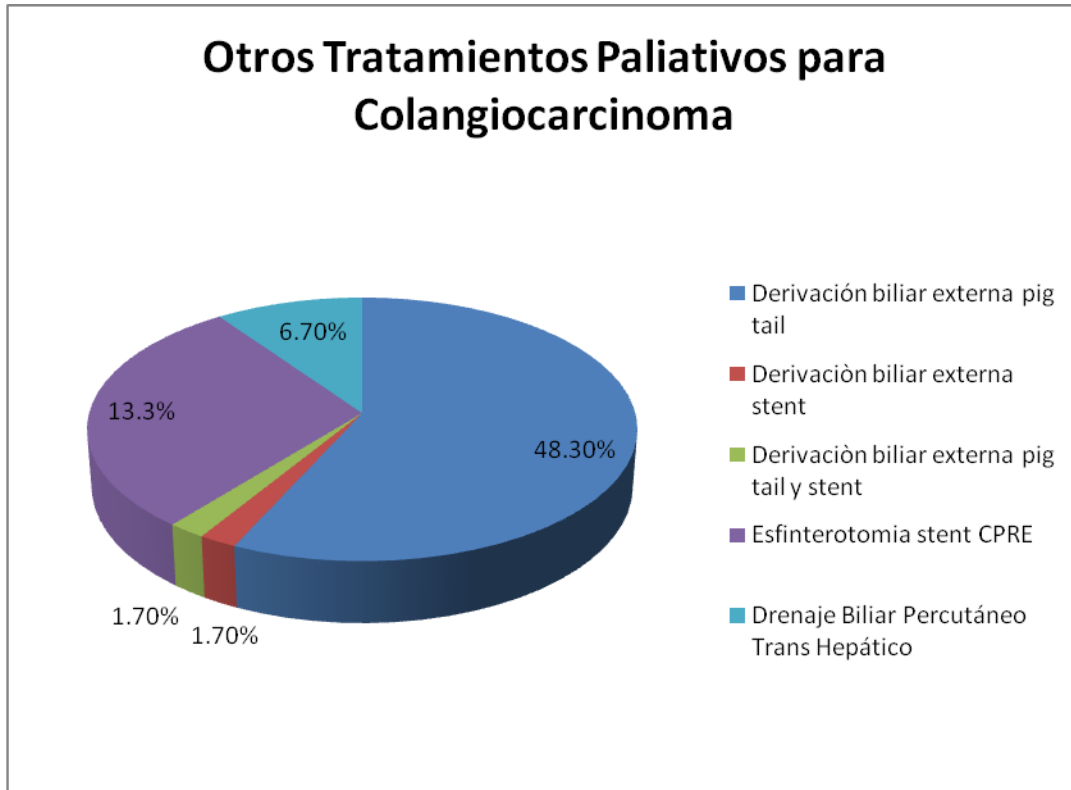
Se infiere del siguiente gráfico, que del total de pacientes en el estudio, 8 de ellos (13.3%) lograron recibir tratamiento de radioterapia.

- ✓ Otros tratamiento en Colangiocarcinoma
 - Derivación biliar externa pig tail: 29 pacientes
 - Derivación biliar externa stent: 1 paciente
 - Derivación biliar externa pig tail y stent: 1 paciente
 - Esfinterotomía con stent por CPRE: 8 pacientes
 - Drenaje Biliar percutáneo Transhepático: 4 pacientes

Tabla N° 33: Tratamientos Paliativos para Colangiocarcinoma

Otros Tratamientos para Colangiocarcinoma	Casos	%
Derivación biliar externa pig tail	29	48.30%
Derivación biliar externa stent	1	1.70%
Derivación biliar externa pig tail y stent	1	1.70%
Esfinterotomía stent CPRE	8	13.30%
Drenaje Biliar Percutáneo Transhepático	4	6.70%

Gráfico N° 47: Tratamientos Paliativos para Colangiocarcinoma



En relación al gráfico anterior, se determinó que al mayor porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento paliativo se les colocó una derivación externa mediante el uso de un catéter pig tail (48.3%) mientras que a otro grupo significativo se le realizó un esfinterotomía con la colocación de un stent (13.3%). Por otro lado a un 6.7% de los pacientes se le realizó un drenaje biliar percutáneo transhepático y a otra minoría de 3.4% se le colocó un drenaje biliar externo mediante la colocación de un stent o este último concomitante a un dispositivo pig tail.

2. Discusión

En el presente estudio se investigó sobre los aspectos epidemiológicos y clínico patológicos del Colangiocarcinoma en un hospital nacional referencial como el Edgardo Rebagliati Martin, durante el periodo de tiempo del 2006 al 2012. De esta manera se logró determinar las diferentes características que posee esta neoplasia en una muestra de la población nacional, remarcando como hecho importante que no existen estudios previos sobre esta patología en el país.

De acuerdo a los resultados encontrados en esta investigación se pudo establecer que la incidencia anual de Colangiocarcinoma en la población estudiada fue de 1 caso nuevo / 100,000 habitantes y una Prevalencia de Periodo (2006-2012) fue de 7 casos / 100,000 habitantes. Estos resultados son concordantes con lo señalado por la literatura hace algunos años ya que hace aproximadamente 10 años se reportaba que esta neoplasia tenía una incidencia a 1-2 casos / 100 000 habitantes en los países de Occidente (32,160).

Dicha cifra es similar a un estudio realizado en Estados Unidos hace 6 años, en el que se registraba una incidencia anual de 1 caso nuevo /100.000; a diferencia de lo señalado en estudios realizados en poblaciones de Israel y Japón (161) donde se reportaba que la incidencia anual fue de 5.5 /100000 en Japón y de 7.3/ 100000 en Israel (24).

En relación a la distribución por sexo encontrada en el presente estudio, se registró un mayor número de casos de sexo femenino en un 55% mientras que la prevalencia en pacientes de sexo masculino fue de 45%. La proporción encontrada es de 1.4 mujeres/ 1 varón a favor del sexo femenino. Estos hallazgos son significativamente distintos a lo reportado en la literatura, la que describe que la prevalencia mayoritaria es a favor del sexo masculino, cuya proporción es de 1.3 varones / 1 mujer (161.) y otros reportes donde especifican que el 52 al 54 % de casos de Colangiocarcinoma se observan en pacientes varones (162). Por otro lado, un estudio realizado en China en el año 2005 también determinó que la

distribución de casos en relación al sexo era predominante para los varones (58.2%) y cuya proporción era de 1.39 varones por cada mujer. (92)

Con respecto a la prevalencia del Colangiocarcinoma Intrahepático se encontró un mayor el número de casos en pacientes varones (4 casos de 7) lo que es concordante con lo mencionado en la literatura (30,31) Por otro lado la prevalencia del Colangiocarcinoma Extrahepático en mi estudio registró un predominio en pacientes de sexo femenino, cuya proporción fue de 1.5 mujeres/ 1 varón, lo cual difiere de lo reportado en otros estudios donde señalan una proporción similar entre pacientes de sexo masculino y femenino (163) .

En cuanto a la distribución por grupos etáreos, si bien es cierto en el presente estudio, el Colangiocarcinoma empieza a incrementar su incidencia a partir de la sexta década de la vida, la incidencia más alta se registra entre la séptima y octava década de la vida (33.3% y 28.3% respectivamente) dando un acumulado total de 61.6% de los casos, a diferencia de lo señalado en la literatura que menciona que la edad de presentación promedio es a los 50 años y que en los países Occidentales el diagnóstico de Colangiocarcinoma se realiza en personas mayores de 65 años de manera predominante (162). Sin embargo otros estudios coinciden con lo investigado ya que señalan que el pico de edad para esta neoplasia se ubicaría en la séptima década de la vida (162.).

Asimismo se registró en un estudio realizado en China que el paciente más joven tenía 26 años y que el más anciano con la enfermedad tenía 90 años (92), coincidiendo dicho resultado con lo observado en el presente estudio, en el cual el paciente más joven tenía 29 años al ser diagnosticada de Colangiocarcinoma tipo Klatskin tipo II y la paciente más anciana tenía 92 años al ser diagnosticada de Colangiocarcinoma tipo Klatskin tipo II.

Por otro lado al realizar el análisis de los factores de riesgo en la población estudiada, se encontró que litiasis vesicular tiene una gran relevancia tanto para los casos de Colangiocarcinoma Intrahepático como para el Colangiocarcinoma

Extrahepático. Esto guarda concordancia con aquellas teorías sobre la patogenia del Colangiocarcinoma que plantean que la Litiasis de la vía biliar está asociada con CCA, al ser un factor crónico irritativo, siendo ello largamente reconocido. Los cálculos se pueden situar cerca o dentro del foco del tumor. Se describe que las células carcinomatosas se distribuyen a lo largo del conducto biliar que contiene el cálculo. Se han descrito alteraciones moleculares tales como inactivación del p16, incrementada expresión del COX-2, Prostaglandinas E-2, sobreexpresión del proto-oncogen C-Met y falta del supresor tumoral Homeobox gen 2 caudal relacionado. Además se menciona a la Colecistolitiasis como otro factor de riesgo importante, sobretodo por su asociación con el Tumor de Klatskin aumentando el riesgo de CCE con relación al tamaño del cálculo, calcificación del epitelio de la vesícula biliar (Vesícula de Porcelana) y duración de la enfermedad inflamatoria. Siendo este aspecto fisiopatológico respaldado por diversos estudios que vinculan estrechamente la inflamación crónica del conducto biliar y el desarrollo de colangiocitos de características malignas (96,164)

Para el Colangiocarcinoma Intrahepático, se ha descrito como factor de riesgo el antecedente de hepatitis viral tipo B. En mi estudio encontré un caso de CCI con un antecedente de infección por hepatitis B y un caso de CCI con antecedente de infección por hepatitis A. En el estudio realizado en China, se encontró una prevalencia de hepatitis B con HBsAg positivo había incrementado de 9% a 48% de CCI comparado con la población normal (49). Asimismo se mencionan estudios donde destacan como factor de riesgo a la infección por Hepatitis C, hallazgo que fue confirmado en Italia, Taiwan y Japón, donde la infección por Hepatitis C incrementa el riesgo de CCI mas no así del CCE (48). Sin embargo en el presente estudio no se encontró ningún caso con ese antecedente infeccioso

En cuanto al consumo de alcohol y tabaco como parte del estilo de vida moderno, el presente estudio también encontró como un factor de riesgo significativo (25% de los casos), principalmente para el caso del Colangiocarcinoma Extrahepático. Así lo señala la literatura al mencionar que se ha identificado la ingesta de más de

80 gramos de alcohol por día como un factor de riesgo independiente al Colangiocarcinoma Intrahepático y al Extrahepático, mientras que el consumo de Tabaco ha demostrado ser un factor independiente del Colangiocarcinoma Intrahepático en varios estudios (52,165, 166].

Cabe resaltar que la literatura menciona en otros países como factor de riesgo predominante relacionado con el Colangiocarcinoma, a la Colangitis Esclerosante Primaria, la cual ha alcanzado un porcentaje de hasta 40 % de casos (26,167,168,169) Asimismo se mencionan otros factores de riesgo predominantes de acuerdo a la región geográfica de la población, como es el caso de los países asiáticos como Taiwán, Tailandia, China y Laos cuyo factor de riesgo predominante son las parasitosis ocasionadas por *Clonorchis sinensis* u *Ophistorchis viverrini* (53).

Por otro lado se mencionan otros factores de riesgo como la anomalías congénitas del árbol biliar como enfermedad de Caroli, quistes coledocianos, u otras como enfermedades hepáticas crónicas, síndrome de Lynch, Papilomatosis biliar, hemocromatosis y diabetes Mellitus; Sin embargo en el presente estudio no hemos encontrado dichos diagnósticos u otras condiciones que guarden correlación con el colangiocarcinoma como se describe en otros reportes, infiriéndose que existe un potencial genético y ambiental que condicionarían la presencia de estos factores de riesgo que nuestra población no posee por ubicarse en una zona geográfica distinta y por pertenecer a un linaje diferente.

En relación a la localización anatómica en el presente estudio el hallazgo de Colangiocarcinoma Intrahepático de 7 casos (12%) es significativamente menor a lo reportado en la literatura como los estudios realizados en Chile demuestran una incidencia de 20 a 25%. Con respecto al Colangiocarcinoma Extrahepático el presente estudio encontró una incidencia de 88% en relación al total de neoplasias, con una localización predominantemente mayor en el tercio proximal o hiliar (T. de Klatskin) correspondientes a 29 casos (45%), resultado que es muy cercano a lo descrito en la literatura internacional que reporta 50 a 60% de casos

en esta localización. Por otro lado se encontró que la incidencia de CCE de localización en el colédoco distal fue de 38%, hallazgo significativamente mayor al reportado en otros artículos donde la incidencia es de máximo 25%.

En cuanto al tipo histológico y al grado de diferenciación en el estudio realizado en el hospital Rebagliati encontré que el 90% de los casos pertenecían a adenocarcinoma, de los cuales predominó con 78.7% el adenocarcinoma medianamente diferenciados; mientras que el adenocarcinoma altamente diferenciado solo mostró un 14.2% de casos y los casos de adenocarcinoma pobremente diferenciados correspondían al 7.1%. Siendo estos hallazgos similares a los mencionados en otras literaturas (170)

Con relación a las manifestaciones clínicas en el presente estudio se encontró que en el Colangiocarcinoma Intrahepático predominaron la baja de peso (57%), el dolor en hipocondrio derecho (43%) y dolor a la palpación en hipocondrio derecho (43%); estos hallazgos guardan correlación con lo descrito en la literatura que señala que el síntoma predominante en el Colangiocarcinoma Intrahepático es el dolor abdominal. (22) Asimismo con respecto al Colangiocarcinoma Extrahepático encontramos como manifestaciones clínicas predominantes son la ictericia (94%), baja de peso y coluria. Estos hallazgos a su vez coinciden con lo reportado en otros estudios ya que registran como manifestación clínica predominante en más del 90% de casos a la ictericia (22)

En lo que respecta al estadio clínico mediante la valoración TNM recomendada por la OMS, se encontró que predomina los estadios clínicos IV (33.3%), seguido del estadio clínico III (28.3%) y finalmente el estadio clínico II (26.7%). Cabe destacar que en la literatura se reporta que la mayoría de los casos en estadios III y IV son de carácter irreseccable.

En relación al Colangiocarcinoma Intrahepático el estadio clínico predominante fue el tipo IV (86%), correspondiendo al estadio IVB un 57% y al IVA un 29%. Siendo

un factor determinante en la alta tasa de mortalidad de los pacientes con este tipo de localización de la neoplasia (Tasa de mortalidad 100%)

Con respecto al Colangiocarcinoma Extrahepático, se encontró lo siguiente:

- ✓ Colangiocarcinoma Extrahepático proximal: 4 casos estadio clínico II (8%) (IIA =1 caso y IIB= 3 casos); 13 casos estadio clínico III (25%) (IIIA = 5 casos y IIIB= 7 casos y 1 sin especificar); 11 casos estadio clínico IV (21%)(IVA = 6 casos y IVB= 5 casos). Estos hallazgos
- ✓ Colangiocarcinoma Extrahepático distal: 2 casos estadio clínico I (4%)(IA = 0 casos y IB = 2 casos); 10 casos estadio clínico II (19%) (IIA =7 casos y IIB= 3 casos); 3 casos estadio clínico III (6%) (IIIA = 0 casos y IIIB= 3 casos); 3 casos estadio clínico IV (6%)
- ✓ Otros: CCE tercio medio: 1 caso estadio clínico IIA (2%) y 1 caso estadio clínico III. (2%)
- ✓ No precisan: 4 casos (9%). En estos casos no se dispuso de la información requerida para determinar el estadiaje clínico.

El estadio clínico predominante en el Colangiocarcinoma Extrahepático corresponde al tipo III (17 casos: 13 casos Klatskin, 3 casos colédoco distal y 1 caso colédoco medio), seguido del estadio clínico II (15 casos; 4 casos Klatskin, 10 casos colédoco distal y 1 caso en colédoco medio). Finalmente el estadio clínico IV presento 14 casos (11 casos Klatskin y 3 casos en colédoco distal). De tal manera que pudo ofrecerse tratamiento quirúrgico a pacientes en estadio II y estadio III.

Estos hallazgos difieren de lo reportado en otros estudios donde el 90% corresponden a Adenocarcinomas bien diferenciados (16). A continuación, algunas imágenes:

Figura 1: Adenocarcinoma Altamente diferenciado

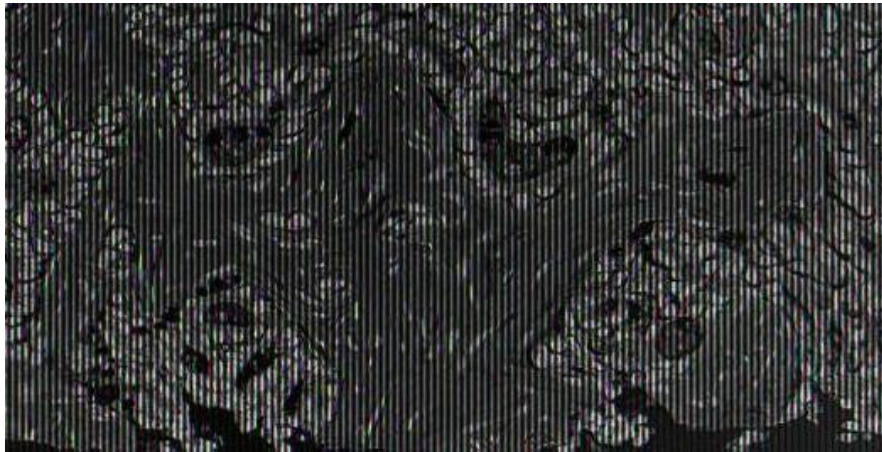
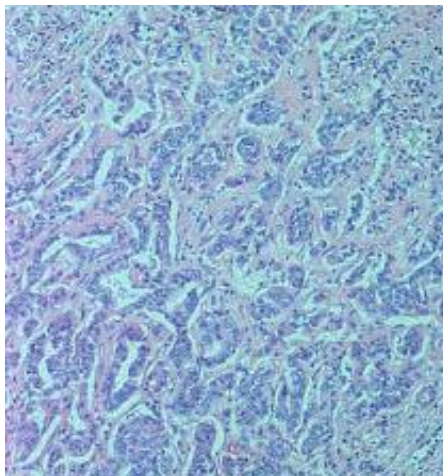


Figura 2: Adenocarcinoma medianamente diferenciado



En relación al diagnóstico por imágenes para Colangiocarcinoma, en nuestro presente estudio se pudo recopilar imágenes de Pancreato-colangiografía retrógrada endoscópica, colangioresonancia magnética nuclear y tomografía helicoidal multicorte, demostrándose que al igual que en otros estudios, estos son los métodos más usados para el diagnóstico y estadiaje del Colangiocarcinoma y asimismo nos permiten una mejor evaluación preoperatoria y terapia curativa y /o paliativa de esta neoplasia; destaca en tal sentido que el *gold standard* para el diagnóstico del Colangiocarcinoma es la colangioresonancia magnética nuclear de la vía biliar.

Pancreato-colangiografía Retrógrada Endoscópica:

Foto N°1: Colangiocarcinoma de Colédoco Distal

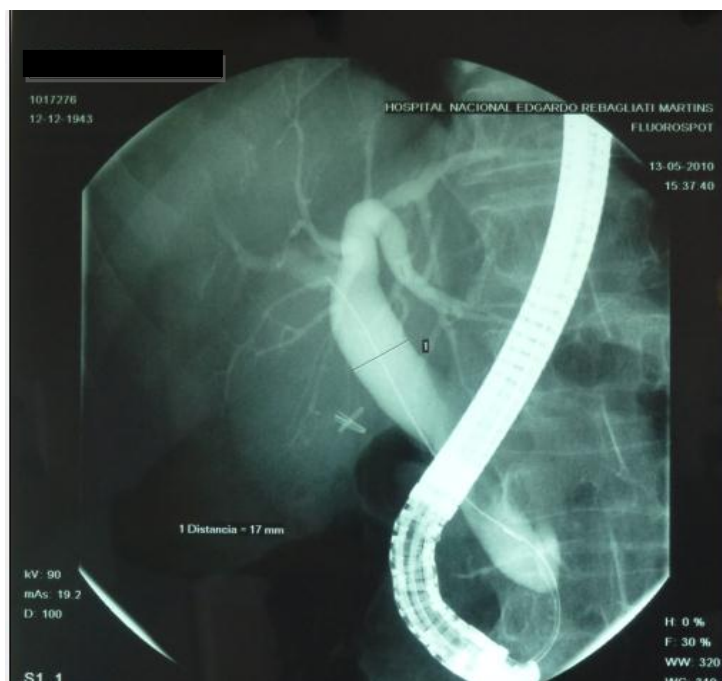


Foto 1: Se observa un colédoco dilatado por encima del tercio distal de la vía biliar sin presencia de cálculos. Se procede a la colocación de una endoprótesis. Se diagnostica Colangiocarcinoma de Colédoco Distal.

Foto N°2: Colangiocarcinoma de Colédoco Distal



Foto 2: Se puede observar la dilatación de la vía biliar Intrahepática, del tercio superior y del tercio medio del Colédoco. Se observa una estenosis a nivel del colédoco distal. Se coloca endoprótesis.
Diagnóstico Colangiocarcinoma de Colédoco Distal.

Colangiografía Magnética Nuclear y Tomografía Helicoidal Multicorte:

Foto N°3: Colangiocarcinoma de Colédoco Distal



Foto N°4: Colangiocarcinoma de Colédoco Distal

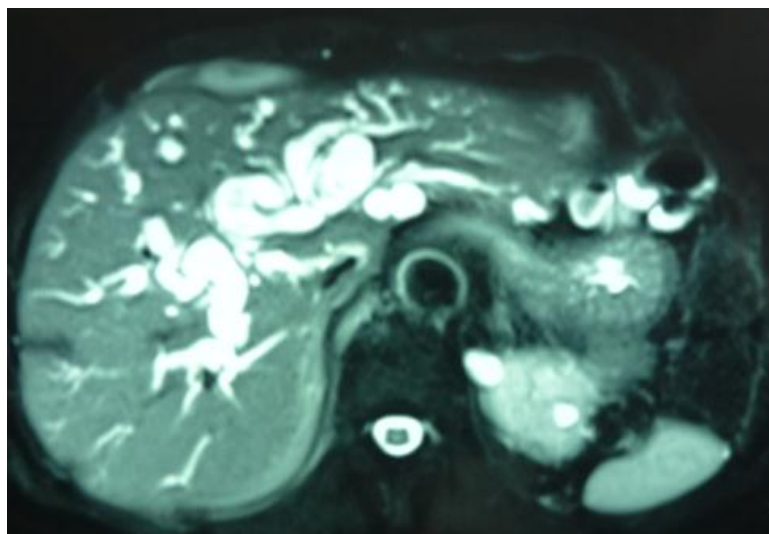


Foto 3 y 4: Se observa severa dilatación de la vía biliar Intrahepática hasta el tercio medio del colédoco por una lesión o masa ubicada en lumen distal del colédoco de 22 x 28 mm.

Foto N°5: Tumor de Klatskin tipo IV

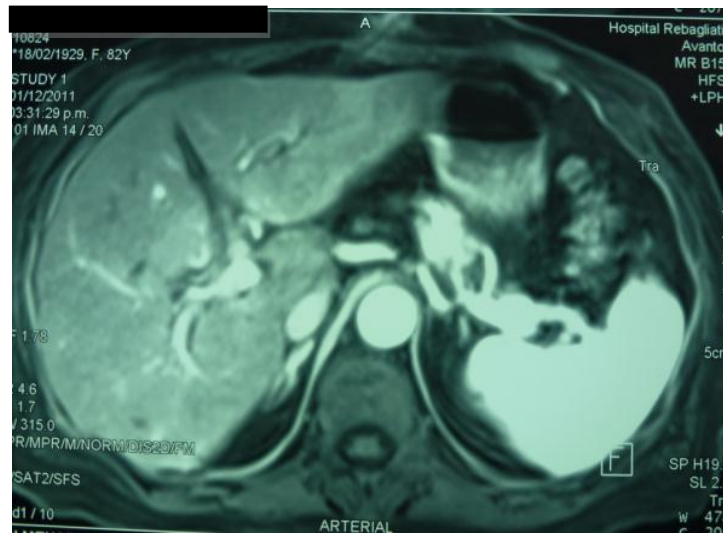


Foto 5: se observa neoformación de tejido heterogéneo que se localiza desde el colédoco suprapancreático hasta el hepático común hasta sus 2 ramas que se encuentran estenosadas. Conductos intrahepáticos dilatados.

Foto N° 6: Tumor de Klatskin tipo III B



Foto N° 7: Tumor de Klatskin tipo III B



Fotos 6 y 7: Se observa vesícula biliar con barro biliar y/o litiasis. Moderada dilatación de vía biliar intrahepática destacando estenosis luminal con engrosamiento de pared del conducto hepático y porción proximal del colédoco. Diagnóstico probable: Tumor de Klatskin.

Foto N° 8: Colangiocarcinoma Intrahepático

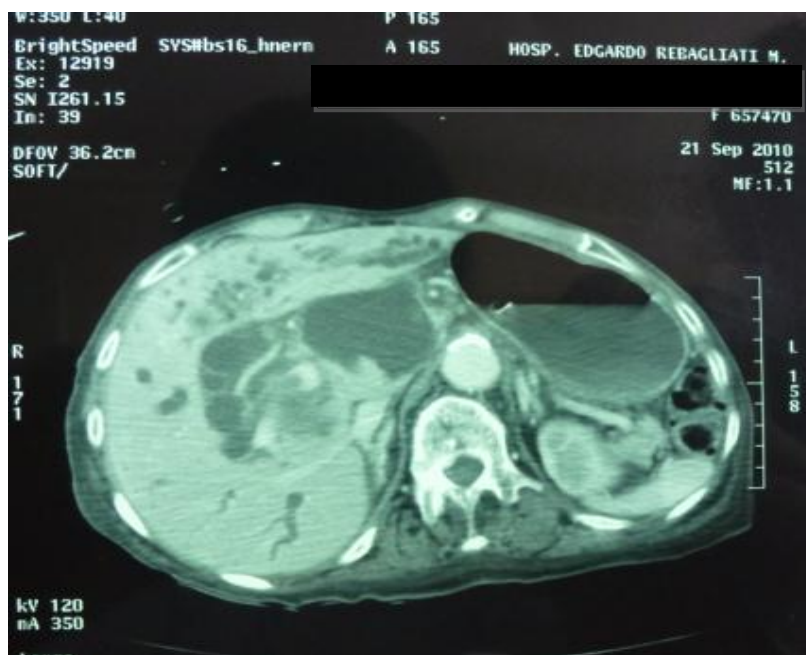


Foto N°9: Colangiocarcinoma Intrahepático

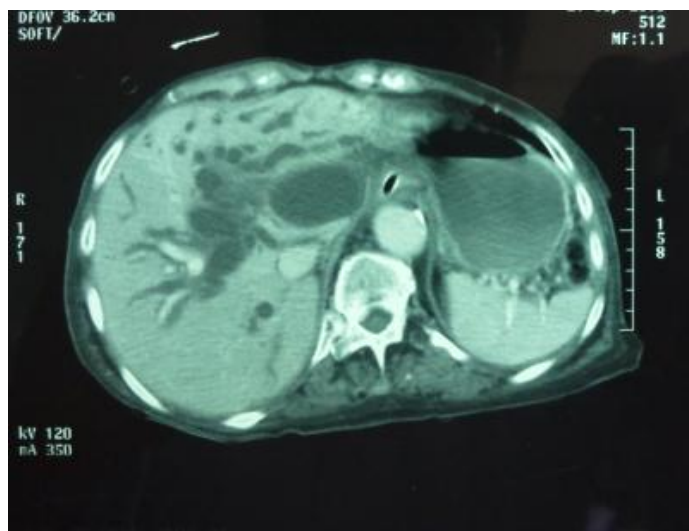


Foto 8 y 9: TAC: se observa dilatación de vías biliares centrales. Destaca la formación hipodensa y captación periférica de contraste de 10 cm de diámetro que condiciona un efecto ocupativo en segmentos V y VI además de derrame pleural derecho.

Foto N° 10: Colangiocarcinoma de Colédoco Medio



Foto 10: se observa dilatación significativa de vía biliar intrahepática y extrahepática con abrupta estenosis en tercio medio del colédoco donde se aprecia engrosamiento irregular de la pared. Colédoco distal normal. No cálculos.

En cuanto a la mortalidad, esta es marcadamente elevada para los casos de Colangiocarcinoma Intrahepático, en nuestro estudio la tasa de mortalidad en nuestro estudio fue de 100%, Pese a que el hospital Rebagliati cuenta con infraestructura y recursos humanos capacitados para realizar segmentectomía, lobectomía o trasplante de hígado, la razón fue que estos pacientes llegaron en estadíos clínicos avanzados (III y IV). Ello coincide con lo mencionado en literaturas diferentes, donde resaltan que tasas de mortalidad de Colangiocarcinoma se muestran elevadas, sobretodo en países como Chile y Japón. [23,78].

En cuanto al Colangiocarcinoma Extrahepático la mortalidad fue del 55 % a predominio del colangiocarcinoma de localización proximal de la vía biliar o tumor de Klastkin.

En cuanto a los hallazgos de morbilidad estos fueron exclusivos de los casos de Colangiocarcinoma Extrahepático,(13%) atribuido principalmente a la colangitis debido a la realización de procedimientos terapéuticos paliativos con fines de drenaje biliar externo, de los cuales la colocación de catéter pig tail fue el factor predominante con 48.3%, mientras que la colocación de stent tuvo un menor número de complicaciones(1.7%)

De los 19 pacientes intervenidos quirúrgicamente en el presente estudio no se reportaron complicaciones perioperatorias como abscesos, fístulas, hemoperitoneo, peritonitis o cole peritoneo, que sí son descritas en reportes de la literatura con una marcada incidencia pero que en el presente estudio no se encontró probablemente por el empleo de una adecuada técnica quirúrgica.

Con respecto al tiempo de supervivencia, se encontró en el presente estudio que el promedio general de supervivencia fue de 14 meses, lo cual difiere con lo señalado en la literatura, ya que menciona que la supervivencia lograda va de 2 a 12 meses (171). El menor tiempo de supervivencia fue de 1 mes y el mayor tiempo de supervivencia fue de 73 meses. Debe destacarse que el tiempo de

supervivencia en relación al estadio clínico fue de: estadio I (55 meses), estadio II (24 meses), estadio III (9.9 meses), estadio IV 7 meses) lo que destaca la importancia de la necesidad de un diagnóstico temprano.

Con relación al tratamiento empleado en el presente estudio en el caso del CCI dado los estadios clínicos avanzados, solo se les pudo ofrecer terapia paliativa. En el caso de los pacientes con Colangiocarcinoma Extrahepático, 19 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico

Si bien es cierto que la literatura reporta que La resección completa con márgenes negativos es el único tratamiento con potencial de cura y una tasa de supervivencia a 5 años entre 20 a 40% para el CCI (135), este no pudo ofrecerse a nuestros pacientes por llegar en estadios clínicos avanzados.

Cabe mencionar que la literatura reporta que la Hemipatectomía con o sin Pancreatoduodenectomía además de resección de conducto biliar extrahepático y linfadenectomía regional ha sido recientemente reconocida como tratamiento Standard curativo para CCA hiliar, tratamiento que fue realizado en uno de nuestros pacientes, alcanzando un tiempo de sobrevida de 56 meses hasta la fecha,

En 11 casos del presente estudio de Colangiocarcinoma, fue realizada la operación de Whipple, lo cual es concordante por lo recomendado por la literatura para los casos de CCE medio y distal.

En cuanto al tratamiento con quimioterapia, 9 pacientes recibieron un promedio de 6 ciclos a base de medicamentos como gencitabina, oxaliplatino, capecitabina y 5 fluoracilo. El tiempo promedio de sobrevida de pacientes que recibieron quimioterapia: fue de 23.6 meses

Tiempo de sobrevida promedio en pacientes que recibieron ambos tratamientos (resección quirúrgica y quimioterapia): fue de 25.4 meses Sin embargo tal como se señala también en la literatura los resultados obtenidos en este tipo de neoplasias fueron pobres, (172)

3. Conclusiones

- I. En el presente estudio la incidencia anual de Colangiocarcinoma en la población adscrita a la Red asistencial Rebagliati fue de 1 caso nuevo por cada 100,000 habitantes y la Prevalencia de Período 2006 al 2012 fue de 7 casos por cada 100 000 habitantes.
- II. La distribución por sexo encontrada en la población estudiada fue de 35 pacientes de sexo femenino (58.3%) y de 25 pacientes de sexo masculino (41.7%) con una proporción de 1.4 mujeres/ 1 varón. Lo que muestra una predominancia de esta neoplasia en pacientes de sexo femenino
- III. La distribución por grupo etáreo del Colangiocarcinoma en la población estudiada mostró un incremento marcado a partir de la sexta década de la vida (21.7%) con un pico máximo entre los 70 y 79 años (33.3%), y en la octava década de la vida se encontró una incidencia de 28.3%, dando estos hallazgos entre la séptima y octava década de la vida, un acumulado de 61.7%. Además se determinó que el paciente más joven del estudio tenía 29 años y el de mayor edad de todos los diagnosticados tenía 92 años.
- IV. En relación a las Enfermedades intercurrentes consideradas en la literatura como factores de riesgo para CCA en la población estudiada, se encontró que en el Colangiocarcinoma Intrahepático, predominaban como antecedentes: litiasis vesicular (28.5%), hepatitis viral (28.5%) y la colecistectomía previa (28.5%). En relación al Colangiocarcinoma Extrahepático, los antecedentes predominantes fueron: litiasis vesicular (52.8%) colecistectomía previa (28.3%), alcohol (26.4%) y tabaco (16.9%). Estos hallazgos muestran que la litiasis vesicular es una enfermedad intercurrente predominante en el Colangiocarcinoma en nuestra población.
- V. En cuanto a la localización anatómica se encontró en el presente estudio un predominio del Colangiocarcinoma Extrahepático 53 casos (88,3%), y de estos 29 casos (54.7%%) estuvieron localizados en el tercio proximal o también llamado de tipo Klastkin.
- VI. En relación al tipo histológico de los casos estudiados con análisis anátomo patológico completo, se encontró que el adenocarcinoma fue el tipo histológico predominante (90%). El Adenocarcinoma se encuentra más asociado al Colangiocarcinoma Extrahepático de tipo proximal o de Klatskin en un 46.1% y al Colangiocarcinoma Extrahepático de tipo distal también en un 46.1%. En cuanto al grado de diferenciación predominó el tipo de adenocarcinoma

medianamente diferenciado (78.7%) seguido del adenocarcinoma altamente diferenciado (14.2%) y finalmente el pobremente diferenciado (7.1%)

- VII. Con respecto a las manifestaciones clínicas encontradas en el Colangiocarcinoma Intrahepático predominaron la baja de peso (57%), el dolor en hipocondrio derecho (43%) y dolor a la palpación el hipocondrio derecho (43%). Mientras que en el Colangiocarcinoma Extrahepático, predominaron ictericia (94%), baja de peso (81%), coluria (74%), dolor en hipocondrio derecho (55%) y acolia (42%) Asimismo en relación a las pruebas de laboratorio, el marcador Ca 19.9 para la confirmación diagnóstica se mostró muy elevado en 33 pacientes (55%) y en el caso del Colangiocarcinoma Intrahepático, el 71.4% tuvo un valor muy útil para el diagnóstico, mientras que el 52.8% tuvo un valor significativo para el diagnóstico en el caso del Colangiocarcinoma Extrahepático.
- VIII. Se concluye que los pacientes diagnosticados con Colangiocarcinoma se encontraban predominantemente en un estadio clínico TNM, según la ACJJ respaldado por la OMS, de tipo IV (33.3%), seguido de el estadio III (28.3%); demostrándose que los pacientes acuden a consulta en estadios avanzados de la enfermedad. Cabe resaltar que el estadio clínico tipo IV (86%) predominó en el Colangiocarcinoma Intrahepático, así como en el Colangiocarcinoma Extrahepático de localización proximal mostró predominancia por el estadio IV, mientras que en el de localización distal predominó el estadio II.
- IX. Se determinó que en relación al grupo estudiado, solo el 13.3% de los pacientes con Colangiocarcinoma Extrahepático presentaron algún tipo de morbilidad, hallándose dentro del grupo de complicaciones más frecuentes a la Colangitis con carácter predominante (63%). Asimismo cabe resaltar que la causa más frecuente de las complicaciones fue la colocación del dispositivo pig tail como drenaje biliar externo, en aquellos pacientes que no tuvieron opción a un tratamiento quirúrgico con fines curativos.

Asimismo, con respecto a la mortalidad, se determinó que del total de pacientes, el 66.60% de ellos fallecieron y que el 33.4% permanecieron vivos hasta el término del presente estudio. Se registró una mayor mortalidad en aquellos pacientes en estadio clínico IV (40%). A su vez se determinó que en pacientes intervenidos quirúrgicamente, la mortalidad es menor (36.9%), mientras que en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia, la mayoría de ellos fallecieron (55.5%)

- X. En relación al tiempo de sobrevida encontrado, el promedio de supervivencia de los pacientes con Colangiocarcinoma fue de 14 meses, alcanzándose un mínimo de sobrevida de 1 mes y un máximo de 73 meses. De la misma manera, al hacer el análisis bivalente se estableció que el mayor tiempo de sobrevida lo posee el estadio clínico tipo I con 55 meses, mientras que el estadio IV solo lograría 7 meses de sobrevida. En cuanto a los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica se registró que a largo plazo su tiempo de sobrevida es de 24.6 meses. No siendo significativamente mayor el tiempo de sobrevida en el caso de recibir tanto tratamiento quirúrgico como quimioterapia, ya que presentan una sobrevida de 25.4 meses.
- XI. Con referencia al tipo de tratamiento para el Colangiocarcinoma se concluye que del total de pacientes en el presente estudio, 19 de ellos fueron sometidos a una intervención quirúrgica, siendo 17 de ellas con intención curativa, lo cual involucra a 11 (57.8%) pacientes sometidos a cirugía de Whipple cuyo diagnóstico en el 100% fue de Colangiocarcinoma Extrahepático de tipo distal, mientras que 2 (10.5%) de ellas fueron realizadas con intención paliativa según los hallazgos intraoperatorios realizándoseles solo una derivación biliodigestiva.

En el presente estudio solo 9 pacientes (15%) recibieron tratamiento quimioterápico y solo 8 pacientes (13.3%) fueron sometidos a radioterapia, ambos grupos con pobres resultados. A 37 pacientes se les realizó algún tipo de tratamiento paliativo mediante la colocación de algún dispositivo pig tail (48.3%), stent, ambos y terapia del dolor.

4. Recomendaciones

- I. El colangiocarcinoma es un diagnóstico que el médico general debe tener en mente frente a un paciente mayor de 60 años de edad con ictericia colestásica, baja ponderal y con antecedentes de litiasis vesicular y/o colecistectomía.

- II. Es recomendable un diagnóstico temprano y un estadiaje precoz a fin de ofertar un tratamiento quirúrgico con fines curativos que mejore la expectativa de sobrevida del paciente con Colangiocarcinoma.

- III. Dado que las técnicas quirúrgicas y otras opciones de tratamiento como la fototerapia han mejorado en los últimos años, es recomendable seguir estudiando el comportamiento del Colangiocarcinoma en nuestra población ya que así evaluaremos la eficacia de dichas opciones terapéuticas y su repercusión en el tiempo de supervivencia de los afectados por esta neoplasia.

5. Referencias Bibliográficas

1. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
2. Goldzieher M, von Bokay Z. Der primaere Leberkrebs. *Virchows Arch* 1911;203:75–131.
3. Yamagiwa K. Kenntnis des primaren parenchy: matosen Leberkarzinoms (“Hepatoma”). *Virchows Arch* 1911; 206: 437–67.
4. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965;38: 241–56.
5. Lagman Embriología Médica. 9na edición. Sadler TW. Capítulo 13. Aparato Digestivo. Páginas: 315-318.
6. Anatomía Humana Latarjet- Ruiz Liard 4ta edición - tomo 2. 2007. Sección XXII cavidad abdominal y sistema digestivo infradiafragmatico. Capitulo 110. Páginas 1401
7. Guyton. Tratado de Fisiología Médica. 9na edición. Capítulo 64: Funciones secretoras del aparato digestivo. Página 897-900.
8. Callea F, Sergi C, Fabbretti G, Brisigotti M, Cozzutto C, Medicina D. Precancerous lesions of the biliary tree. *J Surg Oncol Suppl* 1993; 3: 131-133
9. Nakanuma Y, Minato H, Kida T, Terada T. Pathology of cholangiocellular carcinoma. In Tobe T, Kameda H, Okudaira M, and Ohto M, editors. Primary liver cancer in Japan. Tokyo: Springer-Verlag, 1994: 39-50
10. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463–73 [discussion: 473–5].
11. Bismuth H, Corlett e MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 170-8.
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Cancer Staging Manual AJCC (American Joint Committ ee on Cancer) 7ed. New York: Springer; 2010.
13. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:873–5.
14. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004;66: 167–79.
15. Vega P, Arribas J, Gonzáles M, Moreno S, Aburto JM. Colangiocarcinoma polipoideo difuso de colédoco. *Cir Esp* 2004; 75: 365-8.
16. Zografos G, Farfaras A, Zagouri F, Chrysikos D, Karaliotas K. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, Vol 10, No 1 • February 15, 2011
17. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29: 540-547
18. Blechacz B, Gores GJ (2008) Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 48: 308–321.
19. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM (1999) Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 341: 1368–1378.

20. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:6458–66.
21. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40(3):472–477.
22. Weber S, O'Reilly E, Abou-Alfa G, Blumberg L. Cancer of Bile Duct. En: Abeloff M (ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone 3rd Edition 2004; 202-14.
23. Hammill CW, Wong LL. Intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of increasing importance. *J Am Coll Surg* 2008;207:594–603.
24. Masako N, MD, Shigeyuki N MD, Kazuyoshi H MD, Toru T MD, Masanobu F MD, et al. Cholangiocarcinoma in the Distal Bile Duct: A Probable Etiologic Association with Choledocholithiasis. *Digestive Diseases and Sciences* 2005;50
25. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353-1357
26. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125
27. Wood R, Brewster DH, Fraser LA, Brown H, Hayes PC, Garden OJ. Do increases in mortality from intrahepatic cholangiocarcinoma reflect a genuine increase in risk? Insights from cancer registry data in Scotland. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2087-2092
28. Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, Bragazzi MC, Capocaccia R. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 490-495
29. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1198-1203
30. McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int* 2006;26(9):1047–53.
31. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2):71–96
32. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002; 2: 10
33. West J, Wood H, Logan RF, Quinn M, Aithal GP. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. *Br J Cancer* 2006; 94: 1751-1758
34. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. *World J Gastroenterol* 2009;15:4240–62.
35. Jarnagin W, Winston C. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 244-251
36. Yachimski P, Pratt DS. Cholangiocarcinoma: natural history, treatment, and strategies for surveillance in high-risk patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 178-190
37. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a Nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28: 921-5.

38. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(9):1331–6.
39. 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: 523-526
40. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 200-206
41. Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-615
42. Schrupf E, Abdelnoor M, Fausa O, Elgjo K, Jenssen E, Kolmannskog F. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1061-1066
43. Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidence, diagnosis, and therapy of Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123–35.
44. De Martel C, Plummer M, Franceschi S. Cholangiocarcinoma: descriptive epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 173-80
45. Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis based on molecular mechanisms. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12(6):463–6.
46. Cai WK, Sima H, Chen BD, Yang GS. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: A case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2011; 17(2): 249-253
47. Schootenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 69-83
48. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, Giordano TP. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population- based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009; 49: 116 123
49. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008;14(4):632–5.
50. 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: 620-626
51. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 2008;48:308
52. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, Thomas M, Brown TD, Patt YZ, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 1016-1021.
53. Kim HG, Han J, Kim MH, et al. Prevalence of clonorchiasis in patients with gastrointestinal disease: a Korean nationwide multicenter survey. *World J Gastroenterol* 2009;15(1):86–94.

54. Sriamporn S, Pisani P, Pipitgool V, et al. Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Trop Med Int Health* 2004;9(5):588–94
55. Srinivasan R, Dean H. Thorotrast and the liver revisited. *J Toxicol Clin* 1997; 35: 199-202.
56. Lee F, Tharakan J, Vasudev K, Isaacs PE. Malignant hepatic tumors associated with previous exposure to Thorotrast: four cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1121-1124.
57. Poomphakwaen K, Promthet S, Kamsa-Ard S, et al. Risk factors for Colangiocarcinoma in Khon Kaen, Thailand: a nested case–control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:251–8.
58. Andoh H, Yasui O, Kurokawa T, et al. Cholangiocarcinoma coincident with schistosomiasis japonica. *J Gastroenterol* 2004;39:64–8.
59. Kinami Y, Ashida Y, Seto K, Takashima S, Kita I. The effect of incomplete bile duct obstruction in diisopropanolnitrosamine-induced cholangiocarcinoma. *HPB Sug* 1991; 3: 117-125.
60. Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history and oral contraceptive use. *Cancer* 1987; 2122-2128.
61. Altace MY, Johnson PJ, Farrant JM, Williams R. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer* 1991; 2051-2055.
62. Zarchy TM. Chlorinated hydrocarbon solvents and biliary-pancreatic cancers: report of three cases. *Am J Ind Med* 1996; 30: 341-342
63. Burgos L. Revista Medica de Chile: Colangiocarcinoma. Actualización, diagnóstico y terapia, *Rev Méd Chile* 2008; 136: 240-248
64. Mecklin JP, Järvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1112-1114.
65. Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004; 100: 783-93.
66. Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y, et al. Are hepatolithiasis and Colangiocarcinoma aetiologically related? A morphological study of 12 cases of Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;406(1):45–58.
67. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155(4):323–31.
68. Torbenson M, Yeh MM, Abraham SC. Bile duct dysplasia in the setting of chronic hepatitis C and alcohol cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 2007;31(9):1410–3.
69. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Primary cholesterol Hepatolithiasis associated with cholangiocellular carcinoma: a case report and literature review. *Intern Med* 2007;46(15):1191–6.
70. Wu TT, Levy M, Correa AM, et al. Biliary intraepithelial neoplasia in patients without chronic biliary disease: analysis of liver explants with alcoholic cirrhosis, hepatitis C infection, and noncirrhotic liver diseases. *Cancer* 2009;115:4564–75.

71. Ahrens W, Timmer A, Vyberg M, et al. Risk factors for extrahepatic biliary tract carcinoma in men: medical conditions and lifestyle: results from a European multicentre case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19: 623-30.
72. Di Vita G, Patti R, Famà F, Balistreri CR, Candore G, Caruso C. Changes of inflammatory mediators in obese patients after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2010; 34: 2045-2050
73. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based casecontrol study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct; 5(10):1221-1228.
74. Manzanera M, Jiménez C , Moreno E , Moreno C, Rodríguez D y Rico P. *Cirugía Española* Vol. 69, Febrero 2001, Número 2
75. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:33-42.
76. 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- 127.
77. Kawarada Y, Das BC, Naganuma T, Tabata M, Taoka H. Surgical treatment of hilar bile duct carcinoma: experience with 25 consecutive hepatectomies. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:617-624
78. Blendis L, Halpern Z. An increasing incidence of cholangiocarcinoma: why? *Gastroenterology* 2004;127:1008-9
79. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102(4):763-79
80. Washburn K, Lewis WD, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1995; 130: 270-276.
81. Klempauer J, Ridder G, Wasielewski R, Werner M, Weinmann A, Pichlmayr. Resectional surgery of hilar cholangiosarcoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 947-954.
82. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu Y, Kato A et al. Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Suirgery* 1998; 123: 131-136.
83. Manzanera Díaz M. Factores pronósticos de reseccabilidad, morbimortalidad y supervivencia en los tumores de la confluencia biliar [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, 2000
84. Hanks JB, Arnold WS. Chap. 29: Hepatic neoplasms. En: Greenfield LJ, Mulholland LW, Oldham KT, Zelenok GB, Lillemoe KD (Eds.). En: *Surgery. Scientific Principles and Practice, Second Edition*, USA. Lippincott-Raven. 2002
85. Van der Heyde MN, Verbeek PC, Lygidakis NJ. Decisionmaking in the treatment of patients with malignant proximal bile duct obstruction. *Semin Liver Dis* 1990;10:145-148
86. 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;227:70-79.
87. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-1314

88. Takao S, Shinci H, Uchikura K, Kubo M, Aikou T. Liver metastases after curative resection in patients with distal bile duct cancer. *Br J Surg* 1999;86:327-331.
89. Magnuson T, Bender J, Duncan M, Ahrendt SA, Harmon JW, Regan F. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 63-72.
90. Sugiura Y, Nakamura S, Iida S, Hosoda Y, Ikeuchi S, Mori S et al. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio bile duct cancer study. *Surgery* 1993; 115: 445-451.
91. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, Hatano E, Shimahara Y. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg* 2007;31:1256-1263
92. Liu XF, Zhou XT, Zou SQ: An analysis of 680 cases of Colangiocarcinoma from 8 hospitals. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005, 4:585-588
93. Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Morii Y, Aramaki M, Kitano S. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer.
94. Murakawa K, Tada M, Takada M, Tamoto E, Shindoh G, Teramoto K, et al: Prediction of lymph node metastasis and perineural invasion of biliary tract cancer by selected features from cDNA array data. *J Surg Res* 2004, 122:184-194
95. Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 2003;238:720-727
96. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology* 2003;37: 961–9.
97. Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 2006;45:856–67.
98. Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:127–37.
99. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 2. Molecular pathology and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1056–63
100. Suto T, Sugai T, Nakamura S, Funato O, Nitta H, Sasaki R et al. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organiaer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer* 1998; 82: 86-95.
101. Voravud N, Foster CS, Gilbertson JA, Sikora K, Waxman J. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum Pathol* 1989; 20: 1163-1168.
102. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M, et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma. *PLoS Med* 2007 Jul;4(7):e201. [PubMed: 17622191]
103. Thuwajit C, Thuwajit P, Uchida K, Daorueang D, Kaewkes S, Wongkham S, et al. Gene expression profiling defined pathways correlated with fibroblast cell

- proliferation induced by *Opisthorchis viverrini* excretory/secretory product. *World J Gastroenterol* 2006 Jun 14;12(22):3585–92. [PubMed: 16773716]
104. Prakobwong S, Pinlaor S, Yongvanit P, Sithithaworn P, Pairojkul C, Hiraku Y. Time profiles of the expression of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteases, cytokines and collagens in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* with special reference to peribiliary fibrosis and liver injury. *Int J Parasitol* 2009 Jun;39(7):825–35. [PubMed: 19168069]
 105. Yoon JH, Werneburg NW, Higuchi H, Canbay AE, Kaufmann SH, Akgul C, et al. Bile acids inhibit Mcl-1 protein turnover via an epidermal growth factor receptor/Raf-1-dependent mechanism. *Cancer Res* 2002 Nov 15;62(22):6500–5. [PubMed: 12438243]
 106. Fukase K, Ohtsuka H, Onogawa T, Oshio H, Ii T, Mutoh M, et al. Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma. *Cancer Sci* 2008 Sep;99(9):1785–92. [PubMed: 18691339]
 107. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2008 May 1;97(6): 513–8. [PubMed: 18335453]
 108. Kim BH, Cho NY, Choi M, Lee S, Jang JJ, Kang GH. Methylation profiles of multiple CpG island loci in extrahepatic cholangiocarcinoma versus those of intrahepatic cholangiocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:923-930
 109. Yang B, House MG, Guo M, Herman JG, Clark DP. Promoter methylation profiles of tumor suppressor genes in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 2005;18: 412-420.
 110. Tischoff I, Markwarth A, Witzigmann H, Uhlmann D, Hauss J, Mirmohammadsadegh A, et al. Allele loss and epigenetic inactivation of 3p21.3 in malignant liver tumors. *Int J Cancer* 2005;115:684-689
 111. Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, Mendell JT, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology* 2006;130:2113-2129
 112. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111
 113. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3818-3822
 114. Cardinale V, Wang Y, Alvaro D, LM Reid. Stem cells reside in human extrahepatic bile duct tissue and can give rise to hepatocytes, cholangiocytes, and pancreatic β -like islet cells. *Hepatology* 2009; 50 Suppl 4: S901
 115. Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, Gatto M, Napoli C, Bragazzi MC, Gentile R, Alvaro D. Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2(11): 407-416
 116. Blechacz B. , Komuta M. , Roskams T., Gores G. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* ; 8(9): 512–522. doi:10.1038/nrgastro.2011.131.
 117. Castaño Llano, R MD.1. *Rev Col Gastroenterol / 26 (2) 2011 Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin tumor).*
 118. Veillette G., Fernandez del Castillo F. *Surg Clin N Am* 88 (2008) 1429–1447

119. Kremer B, Henne-Bruns D, Vogel I, Grimm H, Soehendra N. Impact of staging on treatment of biliary carcinoma. *Endoscopy* 1993;25:92-99.
120. Blumgart LH. Cáncer de los conductos biliares. En: Alvear MT, editor. *Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1990; 967-996.
121. Binkley CE, Eckhauser FE, Colletti LM. Unusual causes of benign biliary strictures with cholangiographic features of cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 676-81.
122. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wioesner RH, Nagomey DM, Ritts RE. Diagnostic role of serum CA 19-9 for Colangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993, 68: 874-879
123. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumors markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 865-869.
124. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting Colangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 40-7.
125. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosemberg WM, Taylor-Robinson SD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 Suppl 6: 1-9.
126. Friman S. Cholangiocarcinoma--current treatment options. *S cand J Surg* 2011; 100: 30-4.
127. Brugge WR. Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:4561-5.
128. Yeh TS, Jan YY, Tseng JH, et al. Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 432-40.
129. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, van Milligen de Wit AW, et al. Value of brush cytology for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1999;31:305-9.
130. Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 333-48.
131. Rea DJ, Munoz-Juarez M, Farnell MB, et al. Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients. *Arch Surg* 2004;139:514-523.
132. Nagorney DM, Kendrick ML. Hepatic resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Adv Surg* 2006;40:159-171.
133. Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg* 2002;235:392- 399.
134. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* 1990;14:535- 544.
135. 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;224:628-638

136. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 1999;230:663-671.
137. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 2003;238:73-83.
138. Hirano S, Tanaka E, Shichinohe T, Suzuki O, Hazama K, Kitagami H, Okamura K, Yano T, Kondo S. Treatment strategy for hilar cholangiocarcinoma, with special reference to the limits of ductal resection in right-sided hepatectomies. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:429-433.
139. Parikh AA, Abdalla EK, Vauthey JN. Operative considerations in resection of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7:254-258
140. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998;228:385-394.
141. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655-1660
142. 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;239:265-271.
143. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B Jr., McCashland T, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002;2;774-779.
144. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma the role of liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2008;10:186-189
145. McMaster KM, Tuttle TM, Leach SD, Rich T, Cleary KR, Evans DB, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997;174:605-609.
146. Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, Berjawi G, Sidani C, Shamseddeen W, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol* 2008;14:3224-3230
147. Harewood GC, Baron TH, Stadheim LM, Kipp BR, SeboTJ, Salomao DR. Prospective, blinded assessment of factors influencing the accuracy of biliary cytology interpretation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1464-1469
148. Czito BG, Anscher MS, Willett CG. Radiation therapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:873-895.
149. Stein DE, Heron DE, Rosato EL, Anné PR, Topham AK. Positive microscopic margins alter outcome in lymph node-negative cholangiocarcinoma when resection is combined with adjuvant radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 21-23
150. Itoh H, Nishijima K, Kurosaka Y, Takegawa S, Kiriya M, Dohba S, Kojima Y, Saitoh Y. Magnitude of combination therapy of radical resection and external beam radiotherapy for patients with carcinomas of the extrahepatic bile duct and gallbladder. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2231-2242

151. Witzigmann H, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, et al. Surgical and palliative Management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg* 2006;244:230-239.
152. Young Koog Cheon. The Role of Photodynamic Therapy for Hiliar Cholangiocarcinoma. *The Korean Jorunal of Internal Medicine* Vol 25. No. 4 December 2010.
153. Lai EC, Chu KM, Lo CY, Fan ST, Lo CM, Wong J. Choice of palliation for malignant hilar biliary obstruction. *Am J Surg* 1992;163:208-212.
154. Ducreux M, Liguory C, Lefebvre JF, et al. Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy. Results and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 1992;37:778-783.
155. Zhang BH, Cheng QB, Luo XJ, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, et al. Surgical therapy for hilar cholangiocarcinoma: análisis of 198 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:278-282.
156. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival alter photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2426- 2430.
157. Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355-1363ç
158. OPS/OMS Salud en las Américas 2007-Volumen I Regional
159. MINSA- Dirección general de Epidemiología- Estudio de carga de enfermedad en el Perú 2004 publicado en Julio del 2006
160. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29
161. Weber S, O'Reilly E, Abou-Alfa G, Blumbgart L. Cancer of Bile Duct. En: Abeloff M (ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone 3rd Edition 2004; 202-14.
162. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115–25
163. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004;126(7):1692–9.
164. Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004
165. Tao LY, He XD, Qu Q, Cai L, Liu W, Zhou L, Zhang SM. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma a case-control study in China. *Liver Int* 2010; 30: 215-221
166. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, McGlynn KA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1221-1228
167. Boerma EJ. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery* 1990;108:572-580
168. Bengmark S, Ekberg H, Evander A, Klofver-Stahl B, Tranberg KG. Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1988;207:120-125.

169. Bosma A. Surgical pathology of cholangiocarcinoma of the liver hilus (Klatskin tumor). *Semin Liver Dis* 1990;10:85-90.
170. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004;66: 167–79
171. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Annals of Oncology* 2005; 16: 93-6
172. Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 425-429