



## Revisión de conjunto

# Tumor de Klatskin: Diagnóstico, evaluación preoperatoria y consideraciones quirúrgicas



Víctor Molina \*, Jaime Sampson, Joana Ferrer, Santiago Sanchez-Cabus, David Calatayud, Mihai Calin Pavel, Constantino Fondevila, Jose Fuster y Juan Carlos García-Valdecasas

Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante, Institut de Malalties Digestives, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 7 de abril de 2015

Aceptado el 9 de julio de 2015

On-line el 19 de agosto de 2015

## Palabras clave:

Tumor de Klatskin

Colangiocarcinoma

Factores pronósticos

Neoplasia de vía biliar

Criterios de irresecabilidad

## RESUMEN

El colangiocarcinoma hiliar es el colangiocarcinoma más frecuente, representando hasta un 10% de todos los tumores hepatobiliares. Es un tumor agresivo con una resecabilidad al diagnóstico del 47% y una supervivencia sin cirugía inferior a 12 meses. Las pruebas de imagen más utilizadas para valorar estadificación y resecabilidad son la tomografía computarizada y la colangiorresonancia magnética. La mayoría de los pacientes presentan prurito e ictericia al diagnóstico, por lo que el drenaje biliar preoperatorio está indicado, pudiendo realizarse por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o colangiografía transparietohepática. En la actualidad, el único tratamiento curativo consiste en la resección quirúrgica, siendo la resección amplia con resección en bloque y reconstrucción vascular la técnica que ha conseguido una supervivencia mayor a largo plazo. La resección R0, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia siguen siendo los factores pronóstico más importantes.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.

## Klatskin tumor: Diagnosis, preoperative evaluation and surgical considerations

## A B S T R A C T

Hiliar cholangiocarcinoma is the most common type of cholangiocarcinoma, an represent around 10% of all hepatobiliary tumors. It is an aggressive malignancy, resectable in around 47% of the patients at diagnosis. Complete resection is the most effective and only potentially curative therapy, with a survival rate of less than 12 months in unresectable cases. Axial computerized tomography and magnetic resonance are the most useful image techniques to determine the surgical resectability. Clinically, jaundice and pruritus are the most common symptoms at diagnosis; preoperative biliary drainage is recommended using endoscopic retrograde cholangiography or percutaneous transhepatic cholangiography. Surgery using extended liver resections with an en bloc resection of the liver with

## Keywords:

Klatskin tumor

Cholangiocarcinoma

Prognostic factors

Biliary malignancies

Criteria of unresectability

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vmolina@clinic.ub.es](mailto:vmolina@clinic.ub.es) (V. Molina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.07.003>

0009-739X/© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.

vascular reconstruction is the technique with the highest survival. Complete resection with histologically negative resection margins (R0), nodal involvement and metastases are the most important prognostic factors.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEC.

## Introducción

La neoplasia originada en el epitelio de los conductos biliares o colangiocarcinoma (CC), representa el 10% de los tumores hepatobiliares y el 2% de los tumores malignos<sup>1,2</sup>. Los CC pueden dividirse en 3 subtipos, en función de su origen anatómico dentro de la vía biliar: CC intrahepático o periférico (ICC), CC perihiliar o tumor de Klatskin (PHC) y CC distal.

El PHC, objeto de la presente revisión, es el más frecuente, representando entre el 40-60% de todos los CC<sup>2,3</sup>. Es un tumor agresivo, silente, con una sintomatología inespecífica hasta estadios avanzados, lo que motiva un diagnóstico tardío y una supervivencia sin tratamiento quirúrgico baja, de entre 6 y 12 meses<sup>4</sup>. La cirugía, única opción curativa disponible, solo es posible en alrededor del 47% de los pacientes en el momento del diagnóstico<sup>5-8</sup>. Los factores pronósticos más importantes de este tumor suelen asociarse a las opciones quirúrgicas y al estadio tumoral, siendo el tamaño, la afectación ganglionar y vascular, las metástasis intrahepáticas y el tipo histológico los más importantes<sup>9-11</sup>.

## Espacio anatómico

El espacio anatómico de los PHC sería el delimitado entre la entrada del conducto cístico a nivel distal, y la bifurcación de los conductos hepáticos derecho e izquierdo a nivel proximal<sup>1,12</sup>. En las clasificaciones más utilizadas se incluyen todos los CC originados en el confluente biliar o en sus proximidades. Algunos grupos han sugerido también la inclusión de los CC originados en el parénquima hepático pero que invaden el confluente biliar y su origen se encuentra en el espacio anatómico delimitado entre el origen de la rama venosa portal posterior derecha y el ligamento falciforme<sup>13-15</sup>. Estos ICC con afectación del confluente biliar tendrían el mismo tratamiento que los tumores de origen extrahepático, y una supervivencia similar a los PHC con el mismo estadio, siendo habitualmente tumores muy avanzados con invasión vascular y ganglionar local/regional. Las dudas sobre el comportamiento biológico diferente de estos tumores han hecho que muchos grupos los excluyan de los tumores perihiliares. En un estudio publicado por Ebata et al.<sup>13,15</sup> con 250 pacientes resecaos por CC con afectación del confluente, analizaron el estadio y supervivencia en función de si el tumor era intrahepático con afectación del confluente (ICC), o si el origen del tumor estaba en la vía biliar extrahepática (PHC). Un total de 83 pacientes presentaban ICC y 167 PHC. Al comparar los estadios, los pacientes con ICC mostraban con mayor frecuencia afectación vascular y ganglionar, con un TNM superior al grupo de PHC, presentando estadio III y IV en el 59% de los casos respecto al 38% en el

grupo PHC. Pero si se dividía la supervivencia por estadios en ambos grupos, no había diferencias estadísticamente significativas a los 5 años, con una supervivencia global mínimamente superior en el PHC (20 vs. 29% respectivamente;  $p = 0,057$ ), por lo que se concluía que eran comparables en cuanto a tratamiento y supervivencia. Con la mejoría de las pruebas diagnósticas y conocimientos histopatológicos, en el futuro quizás podamos definir mejor si son 2 entidades distintas o clínica y biológicamente iguales.

## Características histopatológicas

El 90% de los PHC son adenocarcinomas. El 10% son carcinomas adenoescamosos o escamosos, que en algunos casos se han podido relacionar con el antecedente de litiasis, quistes o anomalías de los conductos biliares. En función del aspecto tumoral, el tipo de crecimiento y el comportamiento biológico y clínico de los PHC, estos se dividen en<sup>16,17</sup>:

- *CC tumoral o «mass-forming»*: Es la forma de presentación más frecuente en el ICC, aunque también se puede encontrar en un gran número de PHC. Se caracteriza por formar una masa tumoral de márgenes bien definidos, con importante reacción fibrótica y es frecuente la necrosis central. Este tumor se origina en la luz del conducto biliar, invade la pared y se disemina creciendo tridimensionalmente, formando una masa nodular que condiciona un cuadro obstructivo<sup>16-19</sup>.
- *CC periductal infiltrante*. Este tipo de tumor crece a lo largo de un conducto biliar en forma de un engrosamiento concéntrico y longitudinal a través del tejido conectivo periductal, provocando estenosis u obstrucción completa de la vía biliar afectada<sup>19</sup>. La mayoría de los PHC son de este tipo, y son difíciles de identificar mediante las pruebas de imagen<sup>17</sup>.
- *CC de crecimiento intraductal o papilar intraductal*. Esta variedad se caracteriza por la presencia de tumores papilares superficiales e intraluminales en la vía biliar, que producen mucina y ocasionan obstrucción parcial y dilatación de los conductos<sup>16</sup>. Este tumor presenta un bajo grado de malignidad y habitualmente es de pequeño tamaño, aunque puede diseminarse por la mucosa biliar dando lugar a múltiples tumores (papilomatosis o carcinomatosis papilar)<sup>20</sup>.

La importancia de esta diferenciación radica en las variaciones de supervivencia en función del subtipo. Diversos estudios han demostrado el mejor pronóstico de los pacientes con la variedad papilar intraductal respecto a las variedades escleroductales<sup>21</sup>, con una mediana de supervivencia de 55 y 33 meses respectivamente<sup>22</sup>, y siendo menos frecuente la

afectación vascular y ganglionar en el subtipo papilar intraductal.

En resumen, la mayoría de los PHC son adenocarcinomas con patrón de crecimiento periductal que les confiere un peor pronóstico, siendo la variante de crecimiento intraductal la menos frecuente pero la que presenta un mejor pronóstico.

## Sistemas de estadificación

Los sistemas de clasificación de los PHC pueden diferenciarse en clasificaciones prequirúrgicas y las posquirúrgicas. Dentro de las primeras, que utilizaríamos para planificar la cirugía, la más importante es la clasificación de Bismuth-Corlette, que nos indica cuál de los lóbulos está afectado preferentemente y por lo tanto nos marca el tipo de hepatectomía a realizar (fig. 1)<sup>23</sup>. Esta clasificación ideada en los años 70 no tiene en cuenta la afectación ganglionar ni metastásica, no teniendo por lo tanto actualmente valor pronóstico.

Otra clasificación prequirúrgica utilizada en EE. UU. es la publicada por Jarnagin et al.<sup>10</sup> del «Memorial Sloan-Kettering» de Nueva York. Está clasificación pretende predecir la resecabilidad del tumor teniendo en cuenta 3 factores de extensión local, que son la extensión biliar, la afectación vascular y la atrofia lobar. Esta clasificación no tiene en cuenta la afectación ganglionar ni metastásica por lo que pierde valor pronóstico. Como la resecabilidad difiere según los grupos y cada vez se tiende a ser más agresivo, su valor dependerá de los criterios de irreseabilidad del centro. La afectación local

hoy en día no debería ser un criterio de irreseabilidad siempre y cuando podamos conseguir un R0 con la resección quirúrgica.

En cuanto a las clasificaciones posquirúrgicas, la más usada es la clasificación TNM de la «Union for International Cancer Control» (UICC) séptima edición<sup>12</sup>. Esta clasificación tiene en cuenta los datos de la anatomía patológica, como la extensión local, afectación vascular, ganglionar y metástasis, para establecer una clasificación que contempla la extensión tumoral, y tienen un carácter pronóstico.

Recientemente el «Japanese Study Group on Perihilar Cholangiocarcinoma» (JSGPH) ha publicado un estudio en el que proponen una modificación de esta clasificación de la «Union for International Cancer Control». Las diferencias básicas están resumidas en la tabla 1 y consisten principalmente en<sup>13</sup>:

1. En la no consideración del Bismuth IV como T4. La clasificación del JSGPH por lo tanto no tiene en cuenta la extensión biliar bilateral como mal pronóstico si se consigue una resección R0.
2. En cuanto a los estadios, priorizan la afectación ganglionar como peor pronóstico. De esta manera, consideran la afectación ganglionar como estadio IVA y no IIIB (TNM7).

A nivel europeo se ha creado un registro internacional de tumores perihiliares tratados quirúrgicamente, liderado por el «International Cholangiocarcinoma Group for the Staging of PHC». Este grupo, ha publicado una nueva clasificación<sup>1</sup> que tiene en cuenta el tamaño del tumor, la afectación biliar, venosa, arterial, ganglionar y metastásica, tanto preoperatorias como postoperatorias. Las limitaciones de esta clasificación, sin embargo, están en que es meramente descriptiva de las características del tumor y la cirugía a realizar, pero no divide luego a los pacientes en grupos o estadios en función de estas variables. En consecuencia no se pueden extraer conclusiones pronósticas y es imposible comparar resultados entre grupos.

Las publicaciones previas muestran que la clasificación prequirúrgica más usada hoy para decidir el tipo de resección es la clasificación de Bismuth-Corlette y la clasificación TNM 7 para definir el pronóstico a largo plazo.

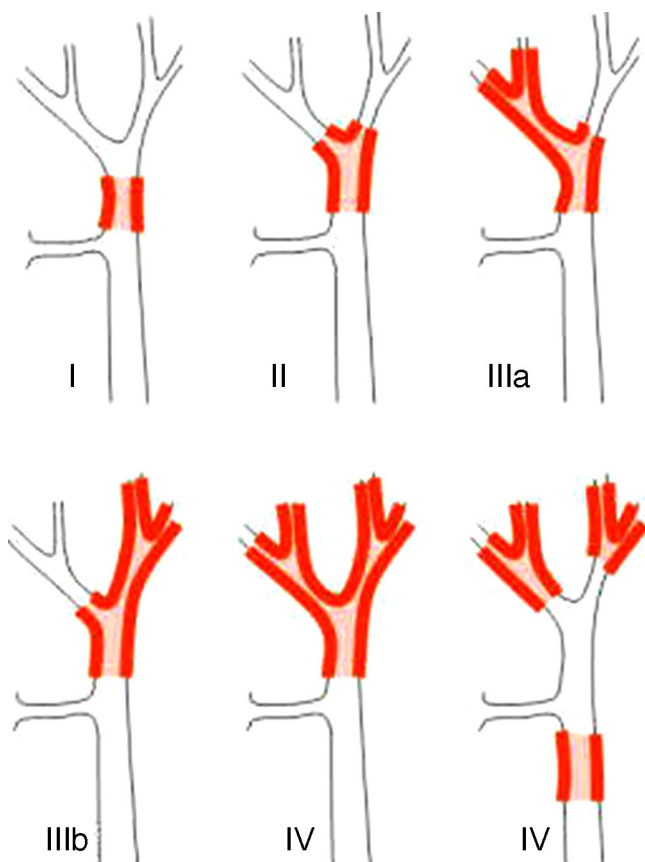


Figura 1 – Clasificación de Bismuth-Corlette<sup>23</sup>.

## Estrategias diagnósticas

Los síntomas más frecuentes asociados al PHC son: la ictericia (90%), pérdida de peso y dolor abdominal (35%), prurito (26%) y colangitis aguda (10%)<sup>17</sup>. Debido a estos síntomas el diagnóstico inicial suele hacerse con ecografía abdominal, siendo esta una buena prueba de despistaje. Otras pruebas diagnósticas en este tipo de tumor serían:

- **Ecografía Doppler abdominal:** Permite evaluar la permeabilidad arterial y portal (trombosis), que pueden condicionar la resecabilidad del tumor y la estrategia terapéutica, aunque no es la prueba de elección para valorar la afectación vascular.

**Tabla 1 – Comparación entre las diferencias básicas de la clasificación del UICC TNM 7 y la propuesta del JSGPH**

Clasificación tumoral	UICC	Propuesta JSGPH
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Tumor confinado en el conducto biliar	
T2a	Sobrepasa la pared ductal e invade el tejido adiposo perihiliar	
T2b	Invade el parénquima hepático	
T3	Invasión unilateral de la arteria/vena hepática	
T4	Invasión de la rama principal de la AH/VP, Bismuth IV, o Bismuth III con invasión contralateral de la A/V	Invasión vascular de la rama principal de la AH/VP, invasión vascular bilateral o contralateral
<b>Estadio TNM</b>		
0	Tis N0 M0	
I	T1 N0 M0	
II	T2 N0 M0	
IIIa	T3 N0 M0	
IIIb	T1-3 N1 M0	T4 N0 M0
Iva	T4 Nx M0	Tx N1 M0
Ivb	Tx Nx M1	

AH: arteria hepática; JSGPH: «Japanese Study Group on Perihilar Cholangiocarcinoma»; TNM: tumor ganglios metástasis; UICC: «Union for International Cancer Control»; VP: vena porta.  
Fuente: Ebata et al.<sup>13</sup>.

- **Tomografía axial computarizada abdominal:** Útil para el diagnóstico del tumor primario y para la extensión de la enfermedad, teniendo una sensibilidad del 80% para valorar la extensión biliar. Es la técnica de elección para la valoración prequirúrgica de la anatomía vascular y tiene una sensibilidad del 93% y 87% para valorar la afectación arterial y portal respectivamente. La sensibilidad para evaluar la afectación ganglionar prequirúrgica es baja (50%)<sup>14,24</sup>. Es útil también para realizar la volumetría y calcular el volumen hepático remanente tras la resección quirúrgica, y es la prueba más económica para la estadificación prequirúrgica.
  - **Resonancia magnética y colangiorresonancia magnética (colangio-RM):** La mejor prueba para el diagnóstico del tumor primario y valorar la extensión biliar. Tiene una sensibilidad entre el 86-100%, siendo superior a la colangiografía directa y siendo una prueba no invasiva<sup>25</sup>. Por el contrario, tiene una sensibilidad baja para valorar la afectación vascular (73%) y una sensibilidad del 80% para la invasión del parénquima hepático.
  - **Colangiografía directa: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y colangiografía transparietohepática (CTPH):** Nos informa del nivel de obstrucción biliar y permite realizar una toma de muestras de la lesión por citología, con una sensibilidad del 20%. Actualmente sustituidas en el diagnóstico por la colangio-RM. Muy útiles para el drenaje biliar preoperatorio y en el tratamiento paliativo del PHC, con la colocación de stents metálicos recubiertos preferiblemente<sup>26-28</sup>.
  - **Ecografía endoscópica:** Útil para la evaluación de la afectación ganglionar del territorio del tronco celíaco y región peripancréatica y establecer la estadificación preoperatoria, pudiendo tomar biopsias con la punción aspiración con aguja fina.
  - **Tomografía por emisión de positrones:** Útil en el estudio de pacientes con sospecha de afectación metastásica y en la afectación de adenopatías en el tronco celíaco. Hay controversia en cuanto a la sensibilidad, que puede ir del 38-90% según la series publicadas<sup>14,24,29</sup>.
  - **Marcadores tumorales:** Su utilidad es limitada, siendo el CA 19.9 el que con mayor frecuencia se emplea. La mayoría de los estudios lo han evaluado en neoplasias pancreáticas y en menor medida en CC, sin especificar su localización o características. Los niveles séricos de este marcador están muy influidos por la obstrucción biliar e ictericia debido a su eliminación biliar. Se han propuesto distintos valores normales en función de la presencia de hepatopatía (300 U/ml) o ictericia (1.000 U/ml), obteniendo en cáncer de páncreas sensibilidades superiores al 70% con especificidades de más del 95%. Su concentración en estos pacientes es muy variable y no se correlaciona con el tamaño tumoral, pero sí con la afectación metastásica. Se puede aumentar su sensibilidad y especificidad combinándolo con el CEA, sobre todo en los casos con Lewis A negativo (no productores de CA 19.9)<sup>30</sup>.
- Los datos anteriormente indicados muestran que para el diagnóstico del PHC iniciaremos habitualmente el estudio con una ecografía, en el contexto de un paciente con ictericia, siendo la tomografía computarizada y la colangio-RM las mejores pruebas de estadificación y las más recomendadas para realizar antes de la cirugía. La volumetría se podrá realizar por tomografía computarizada o RM en función del tipo de aparatos y programas informáticos de cada centro. Ante la duda sobre la extensión ganglionar que pueda contraindicar la cirugía la prueba recomendada es la tomografía por emisión de positrones o la ecoendoscopia con punción aspiración con aguja fina.

## Crterios de irreseabilidad

La cirugía es el úico tratamiento curativo en el PHC y el que ofrece mejor supervivencia a largo plazo. Los criterios adoptados para indicar la resección quirúrgica se han expandido en los últimos años, desde los descritos inicialmente por el equipo del «Memorial Sloan Kettering Cancer Center» por Burke et al.<sup>31</sup> en 1998 hasta la introducción reciente de abordajes con resección vascular y hepatectomías extendidas<sup>3,5,32-34</sup>. Los criterios de irreseabilidad varían en función de cada centro, siendo los más extendidos: afectación vascular de un lado con afectación biliar contralateral hasta la división de los radicales de segundo orden, las metástasis hepáticas a distancia, la afectación vascular de ambos lóbulos hepáticos, la afectación extrahepática o peritoneal y la afectación adenopática del tronco celíaco, arteria mesentérica superior o región paraaórtica<sup>3,5,8,31</sup>.

En un estudio multicéntrico publicado por De Jong et al.<sup>34</sup> en el que se analizaba a 305 pacientes intervenidos por PHC en 7 centros diferentes de EE. UU. y Europa, y en el que se incluía a pacientes con afectación portal, en el análisis multivariado los 2 únicos factores pronóstico estadísticamente significativos fueron la afectación del margen de resección y la afectación ganglionar ( $p = 0,02$ ). En el estudio publicado por Ebata et al.<sup>15</sup> analizando a 1.352 pacientes intervenidos en 8 hospitales japoneses por PHC con intención curativa, en el análisis multivariado los factores pronóstico estadísticamente significativos fueron: la invasión vascular, la invasión pancreática, la afectación ganglionar, las presencia de metástasis y la afectación del margen de resección, siendo la afectación ganglionar y metastásica las que condicionaban peor supervivencia a los 5 años respecto al resto (10, 20 y 63% respectivamente). Estos resultados apoyan el abordaje quirúrgico de estos tumores a pesar de la extensión local si es factible realizar una resección R0, ya que se puede conseguir aumentar la supervivencia a los 5 años independientemente de la extensión local.

Por todo ello se recomienda evaluar de forma individual cada caso, y la cirugía se lleva a cabo si se puede conseguir una resección R0 en ausencia de metástasis a distancia o afectación peritoneal. La afectación biliar bilateral y vascular local, por lo tanto, no deberían ser criterio de irreseabilidad, si se puede realizar la cirugía preservando más del 30% del volumen hepático y conseguir una resección oncológica.

## Estrategias terapéuticas

### Drenaje biliar

Dado que la mayoría de los pacientes afectados de PHC comienzan con ictericia, uno de los dilemas más importantes es la utilidad del drenaje biliar preoperatorio. Sin embargo, este no está exento de complicaciones, las asociadas a la CPRE con colocación de prótesis son: pancreatitis, perforación duodenal, migración duodenal, obstrucción del catéter y, la más importante, la colangitis. El drenaje por CTPH presenta una incidencia inferior de colangitis preoperatoria, pero se asocia a hemorragia, migración del catéter, diseminación

tumoral en el trayecto del catéter de hasta el 5% y molestias y dolor en la zona de entrada. En global, según los estudios publicados, la CPRE asocia una morbilidad del 60% y la CTPH de un 31%<sup>14,35</sup>.

Por todo ello, el drenaje biliar preoperatorio en cirugía hepatobiliopancreática ha sido puesto en duda<sup>36,37</sup>. Estos estudios que incluyen cualquier tipo de cirugía hepatobiliar han demostrado que el drenaje biliar preoperatorio en pacientes con ictericia aumenta las morbilidad asociada sin mejorar la supervivencia, incrementando principalmente las complicaciones infecciosas. Sin embargo, en el estudio multicéntrico europeo publicado en 2013 por Farges et al.<sup>38</sup>, se analizó retrospectivamente a 366 pacientes sometidos a hepatectomía o hepatectomía extendida y resección biliar por PHC. Se dividieron en función de si se había realizado drenaje biliar preoperatorio. El grupo sin drenaje biliar preoperatorio (no PBD) estaba compuesto de 186 pacientes y el grupo con drenaje biliar (PBD) de 180 pacientes. Los grupos eran homogéneos en cuanto a edad, estadio tumoral y resección portal. El grupo de PBD presentaba mayor número de hepatectomías derechas (56 vs. 44%). Cuando compararon ambos grupos en función del tipo de cirugía realizada, los pacientes sometidos a hepatectomía derecha mostraban mayor número de fallo hepático postoperatorio si pertenecían al grupo no PBD, con una incidencia del 16 vs. 4% en el grupo PBD ( $p = 0,009$ ). En el análisis multivariado de los factores asociados a mayor mortalidad en el grupo de hepatectomía derecha, tener unos niveles de bilirrubina por debajo de 3 mg/dl antes de la cirugía era un factor estadísticamente significativo. En cambio si se comparaban ambos grupos en los pacientes sometidos a hepatectomía izquierda, el grupo PBD presentaba mayor número de sepsis postoperatorias con una incidencia del 6% respecto al 0% del grupo no PBD ( $p = 0,014$ ). Este trabajo demuestra que aunque si bien es cierto que el drenaje biliar aumenta la incidencia de sepsis postoperatoria, en aquellos pacientes que van a ser sometidos a una hepatectomía derecha se debería realizar el drenaje de la vía biliar para disminuir la morbimortalidad asociada a la insuficiencia hepática postoperatoria, habiendo otros trabajos que apoyan esta teoría<sup>39</sup>. Dado que en el tratamiento del PHC los únicos estudios que han demostrado una mayor supervivencia son aquellos que apuestan por resecciones amplias consiguiendo una resección R0, se recomienda el drenaje biliar cuando se indica la cirugía y esta puede acabar requiriendo una hepatectomía extendida de más del 50% del volumen hepático o trisegmentectomía, o ante la presencia de colangitis. Existe controversia sobre cuál debe ser el punto de corte en los niveles de bilirrubina para indicar el drenaje, siendo  $> 10$  mg/dL uno de los más usados<sup>5,37</sup>. Se recomienda realizar drenaje biliar por CTPH con colocación de drenaje externo, que evita la manipulación del tumor, tiene una incidencia de infecciones inferior a la CPRE y permite, en aquellos pacientes que con el drenaje unilateral no normalizan niveles de bilirrubina, realizar un drenaje biliar bilateral<sup>35,40</sup>.

Se ha descrito la diseminación tumoral en el lugar de punción de hasta el 5-10% con la utilización de la CTPH<sup>14,24</sup>, aunque estos estudios no especifican si se han usado drenajes externos o interno-externo, y no tienen en cuenta el tiempo transcurrido hasta la cirugía. Algunos autores recomiendan el uso del drenaje nasobiliar colocado por endoscopia para evitar la diseminación producida en el lugar de punción, con una

incidencia de colangitis y obstrucción de la prótesis menor que la CPRE<sup>41</sup>, aunque los mismos estudios reconocen la dificultad del drenaje biliar preoperatorio bilateral por este sistema, lo que dificulta la normalización de los niveles de bilirrubina antes de la cirugía en los pacientes en los que el drenaje unilateral ha fallado<sup>42</sup>.

Para disminuir la morbilidad asociada a las infecciones tras el drenaje biliar preoperatorio, se ha sugerido el cultivo sistemático de la bilis tras el drenaje y durante la intervención quirúrgica. Diversos estudios han demostrado la positividad de los cultivos con una incidencia del 78-94% en los pacientes drenados respecto a un 20-30% en los no drenados<sup>43-45</sup>, siendo el enterococo el organismo aislado con mayor frecuencia. Estos grupos defienden el uso de antibióticos de forma profiláctica, que aunque aumenta la resistencia a los antibióticos de las especies aisladas, en los estudios publicados consigue una morbilidad infecciosa postoperatoria similar a la de los grupos no drenados. El antibiótico de elección dependerá de los cultivos y el antibiograma, eligiendo según la mayoría de los grupos al menos una cefalosporina de tercera generación o fluoroquinolonas + metronidazol, en los que no dispongamos de cultivo o este sea negativo<sup>43,44,46</sup>.

En los pacientes irresecables realizamos un drenaje biliar paliativo. El drenaje se puede realizar por CPRE dejando prótesis metálica recubierta, o también por CTPH en los casos en los que es imposible un correcto drenaje de ambas vías biliares por CPRE.

En definitiva, se debería realizar el drenaje biliar preoperatorio en todos los pacientes con una bilirrubina superior o igual a 10 mg/dL y en los que se tenga que llevar a cabo una resección hepática mayor al 50% del volumen hepático. El tipo de abordaje dependerá del centro, aunque es recomendable la CTPH con colocación de drenaje externo para no manipular el tumor y por la menor incidencia de colangitis. En los pacientes drenados, algunos autores recomiendan el uso de antibióticos de forma profiláctica en función de los cultivos biliares.

### Embolización portal preoperatoria

La embolización portal preoperatoria fue descrita en los años ochenta, inicialmente por Makuuchi et al.<sup>47</sup> y luego por Kinoshita et al.<sup>48</sup>. El objetivo de la embolización portal es aumentar el volumen hepático remanente en aquellos casos en los que se considera insuficiente en la volumetría preoperatoria, disminuyendo la probabilidad de sufrir una insuficiencia hepática en el postoperatorio. En un metaanálisis publicado recientemente por Higuchi y Yamamoto<sup>49</sup> que incluía a 836 pacientes con PHC en los que se realizó la embolización portal preoperatoria, la morbilidad fue del 1% y la mortalidad del 0,09%. La progresión del tumor durante el procedimiento que impidió la cirugía fue del 19,4%. Estos resultados apoyan la idea de que su uso en el PHC está justificado en aquellos pacientes con un volumen hepático remanente preoperatorio inferior al 30%.

### Laparoscopia de estadificación

Con los avances en la sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen no invasivas en los últimos años, la laparoscopia de estadificación está cayendo en desuso. Los

criterios más importantes de irreseabilidad como la afectación ganglionar, extensión biliar e invasión vascular, son de difícil valoración durante la laparoscopia, con una precisión y eficacia que ha ido disminuyendo durante los años, como demuestra la reciente revisión de Rotellar y Pardo<sup>50</sup>, con una precisión y eficacia del 41 y 72% respectivamente en 2002, a un 14 y 32% en estudios publicados en 2011. Este descenso es debido principalmente a la mejoría de las pruebas no invasivas como la colangio-RM. Su eficacia aumenta si se seleccionan pacientes de alto riesgo de presentar diseminación peritoneal o metástasis hepáticas, evitando así laparotomías innecesarias<sup>50-52</sup>. Se recomienda en estadios avanzados por pruebas de imagen no invasivas (T2/3/4) que presentan posible afectación peritoneal o ganglionar avanzada, no puncionable por ecoendoscopia y antes de realizar el drenaje biliar preoperatorio. Siempre realizamos la laparoscopia de estadificación con ecografía intraoperatoria para mejorar la sensibilidad de la afectación locorregional y ganglionar<sup>53</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

La cirugía en el PHC sigue siendo el único tratamiento curativo<sup>3,14</sup> consiguiendo supervivencias del 20-40% a los 5 años (tabla 2)<sup>10,11</sup>. La resección quirúrgica debe realizarse siempre que se pueda conseguir una resección R0. Los principales factores que afectan a la supervivencia tras la cirugía son la afectación de los márgenes de resección, ya sea de forma microscópica (R1) o macroscópica (R2) y la afectación ganglionar (N1 y N2)<sup>14,17,44,54</sup>. Diversos estudios han demostrado el aumento de la supervivencia incrementando la amplitud de la resección para conseguir márgenes negativos<sup>3,5,33,45</sup>. Las técnicas propuestas incluyen la realización de hepatectomías extendidas con resección del segmento caudado, resección biliar, linfadenectomía hiliar hasta el tronco celíaco y reconstrucción con hepatoyeyunostomía.

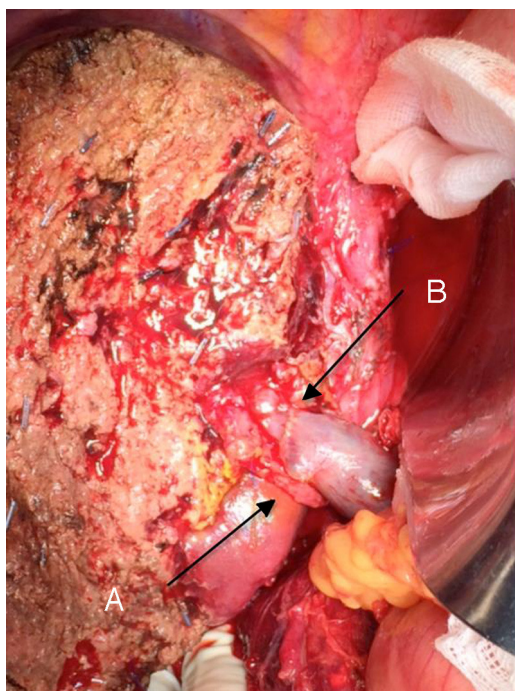
La técnica «non-touche technique» descrita inicialmente por Neuhaus et al.<sup>32</sup> conlleva la resección en bloque del hilio hepático sin la manipulación del tumor, aumentando la supervivencia de los pacientes a los 5 años en más del 15%<sup>3,33,34,55</sup>. Básicamente consiste en la resección de vena porta y arteria hepática derecha cuando se encuentran

**Tabla 2 – Supervivencia tras la resección del PHC según las series publicadas**

Autor	Año	Casos	Supervivencia 5 años (%)
DeOliveira et al.	2007	35	10
Lladó et al.	2008	62	43
Figueras et al.	2009	19	63 <sup>a</sup>
Unno et al.	2010	125	35
Young et al.	2010	51	29
Igami et al.	2010	298	42
Van Gulik et al.	2011	38	33
De Jong et al.	2012	305	20,2
Neuhaus et al.	2012	100	43
Regimbeau et al.	2014	331	53

Supervivencia después de la resección hepática por colangiocarcinoma perihiliar.

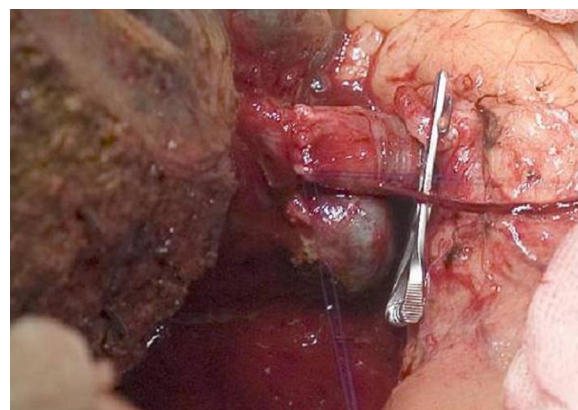
<sup>a</sup> Solo 2 años de seguimiento.



**Figura 2 – Hepatectomía izquierda por tumor de Klatskin con resección de vena porta. A: arteria hepática derecha de la mesentérica superior. B: vena porta.**

próximas al tumor, evitando así su disección si esto conlleva la manipulación tumoral y la resección de la vía biliar completa con una linfadenectomía amplia hasta la raíz del tronco celíaco y reconstrucción con hepaticoyunostomía. La elección del lóbulo hepático derecho será preferible («non-touch técnica» propiamente, según Neuhaus<sup>33</sup>, siempre que la extensión del tumor lo permita para poder incluir la arteria hepática derecha, que es la que se encuentra más próxima al tumor. Este tipo de cirugía amplia conlleva una morbilidad postoperatoria aceptable, de entre el 50-70% según las series con una mortalidad de entre el 10-20%<sup>3,5</sup>. La supervivencia de los pacientes con PHC a los 5 años está entre el 20% y el 40%, llegando en estudios publicados con resección portal y en series utilizando la «non-touch technique» al 58% a los 5 años<sup>3,5,33</sup> (figs. 2 y 3).

Es importante también resaltar estudios recientes que demuestran el aumento de la supervivencia de los pacientes con afectación vascular preoperatoria tras la resección portal, llegando incluso a tener una supervivencia igual o superior a los que no presentaban afectación vascular preoperatoria y no se realizó por tanto la resección portal<sup>33,56,57</sup>. En estos estudios la incidencia de complicaciones hepáticas y vasculares son similares a la del grupo sin resección portal, excepto en los pacientes sometidos a resección arterial, que presentan una morbilidad superior al resto. Por todo ello se recomienda la cirugía en los pacientes con afectación portal unilateral o del confluyente en las pruebas preoperatorias, realizando una resección en bloque y reconstrucción vascular. No se aconseja la resección arterial y reconstrucción a no ser que la arteria esté claramente afectada, ya que se asocia a peores resultados postoperatorios, siendo preferible en estos casos la hepatectomía derecha.



**Figura 3 – Hepatectomía derecha con reconstrucción de la vena porta.**

En resumen, los principios quirúrgicos a seguir serán: cirugías amplias con resección biliar, del caudado y linfadenectomía, con márgenes R0 y sin manipular el tumor, aunque ello comporte la resección y reconstrucción vascular de la vena porta y arteria hepática.

## Conclusiones

En la actualidad, el único tratamiento curativo consiste en la resección quirúrgica, siendo la resección amplia con resección en bloque y reconstrucción vascular la técnica que ha conseguido una supervivencia mayor a largo plazo. Para disminuir la morbilidad postoperatoria, es recomendable realizar el drenaje biliar para evitar la insuficiencia hepática, la utilización de profilaxis antibiótica tras el drenaje y la embolización portal siempre que el futuro volumen hepático remanente sea inferior al 30%. La resección R0, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia siguen siendo los factores pronóstico más importantes.

## Conflicto de intereses

Esta revisión no ha sido presentada o publicada parcial o totalmente en ninguna revista o congreso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Deoliveira M, Schulick R, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, et al. Newstaging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;53:1363-71.
2. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224:463-73.
3. Van Gulik TM, Ruys A, Busch ORC, Rauws EJ, Gouma DJ. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): How much is enough? *Dig Surg*. 2011;28:141-7.

4. Habermehl D, Lindel K, Rieken S, Haase K, Goepfert B, Büchler MW, et al. Chemoradiation in patients with unresectable extrahepatic and hilar cholangiocarcinoma or at high risk for disease recurrence after resection: Analysis of treatment efficacy and failure in patients receiving postoperative or primary chemoradiation. *Strahlenther Onkol.* 2012;188:795-801.
5. Lladó L, Ramos E, Torras J, Fabregat J, Jorba R, Valls C, et al. Resección radical del colangiocarcinoma hilar. Indicaciones y resultados. *Cir Esp.* 2008;83:139-44.
6. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Galuppi A. Unresectable hilar cholangiocarcinoma: Multimodality approach with percutaneous treatment. *In vivo.* 2006;760:757-60.
7. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol.* 2011;99:120-3.
8. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: Diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3:18-34.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti 3rd A. Perihilar bile ducts. En: *AJCC Cancer Staging Handbook* 7th ed. Chicago, IL: Springer; 2010: 718.
10. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BSJ, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2001;234:507-17.
11. Yubin L, Chihua F, Zhixiang J, Jinrui O, Xizian L, Jianghua Z, et al. Surgical management and prognostic factors of hilar cholangiocarcinoma: experience with 115 cases in China. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2113-9.
12. International Union Against Cancer (UICC). *TNM classification of malignant tumors*, 7th ed. New York: Wiley-Liss. 2009.
13. Ebata T, Kosuge T, Hirano S, Unno M, Yamamoto M, Miyazaki M, et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. *Br J Surg.* 2014;101:79-88.
14. Nagino M. Perihilar cholangiocarcinoma: A surgeon's viewpoint on current topics. *J Gastroenterol.* 2012;47:1165-76.
15. Ebata T, Kamiya J, Nishio H, Nagasaka T, Nimura Y, Nagino M. The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br J Surg.* 2009;96:926-34.
16. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging.* 2004;29:540-7.
17. Fondevila C, Morales X, Fuster J, Ferrer J, García-valdecasas RCJC. Diagnóstico y tratamiento del colangiocarcinoma. *Gastroenterol Práct.* 2005;14:3-11.
18. Watkins KT, Curley SA. Liver and bile ducts. En: *Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editores. Clinical oncology* Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000. p. 722-3. 1.
19. Anthony PP. Tumors and tumor-like lesions of the liver and biliary tract: aetiology, epidemiology and pathology. En: *McCusken RNM, Burt AD, Portmann BC, editores. Liver fluke-associated and sporadic cholangiocarcinoma: An immunohistochemical study of bile duct, peribiliary gland and tumour cell phenotypes* Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 743-7.
20. Kim YS, Myung SJ, Kim SY, Kim HJ, Kim JS, Park ET, et al. Biliary papillomatosis: Clinical, cholangiographic and cholangioscopic findings. *Endoscopy.* 1998;30:763-7.
21. Takanami K, Yamada T, Tsuda M, Takase K, Ishida K, Nakamura Y, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts: Multimodality assessment with pathologic correlation. *Abdom Imaging.* 2011;36:447-56.
22. Jarnagin WR, Bowne W, Klimstra DS, Ben-Porat L, Roggin K, Cymes K, et al. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;241:703-14.
23. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;140:170-6.
24. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:512-22.
25. Adamek HE, Albert J, Weitz M, Breer H, Schilling D, Riemann JF. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut.* 1998;43:680-3.
26. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology.* 1997;112:1087-95.
27. Hattori M, Nagino M, Ebata T, Kato K, Okada K, Shimoyama Y. Prospective study of biliary cytology in suspected perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2011;98:704-9.
28. Siddiqui AA, Mehendiratta V, Loren D, Kowalski T, Fang J, Hilden K, et al. Self-expanding metal stents (SEMS) for preoperative biliary decompression in patients with resectable and borderline-resectable pancreatic cancer: Outcomes in 241 patients. *Dig Dis Sci.* 2013;58:1744-50.
29. Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, part 2. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:260-5.
30. Molina R, Bosch X, Auge JM, Filella X, Escudero JM, Molina Y, et al. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol.* 2012;33:463-74.
31. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PWT, 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;228:385-94.
32. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1999;230:808-18.
33. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltke-Schlieker W, et al. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1602-8.
34. De Jong MC, Marques H, Clary BM, Bauer TW, Marsh JW, Ribero D, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer.* 2012;118:4737-47.
35. Kawakami H, Kondo S, Kuwatani M, Yamato H, Ehira N, Kudo T, et al. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma: which stent should be selected? *J Hepatobiliary Pancreat Sci [Internet].* 2011;18:630-5.
36. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg.* 2013;100:1589-96.
37. Figueras J, Codina-Barreras A, López-Ben S, Soriano J, Pardina B, Falgueras L, et al. Major hepatectomies are safe in patients with cholangiocarcinoma and jaundice. *Cir Esp.* 2009;86:296-302.
38. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2013;100:274-83.
39. Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A, Guglielmi A. Role of preoperative biliary



- drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: Highlights and drawbacks. *Ann Surg.* 2013;257:191-204.
40. Wiggers JK, Coelen RJ, Rauws EA, van Delden OM, van Eijck CH, de Jonge J, et al. Preoperative endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage in potentially resectable perihilar cholangiocarcinoma (DRAINAGE trial): Design and rationale of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:20.
  41. Paik WH, Loganathan N, Hwang JH. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6:68-73.
  42. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2011;46:242-8.
  43. Takara D, Sugawara G, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Nagino M. Preoperative biliary MRSA infection in patients undergoing hepatobiliary resection with cholangiojejunostomy: Incidence, antibiotic treatment, and surgical outcome. *World J Surg.* 2011;35:850-7.
  44. Herzog T, Belyaev O, Muller C, Mittelkotter U, Seelig MH, Weyhe D, et al. Bacteribilia after preoperative bile duct stenting: A prospective study. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:457-62.
  45. Singhirunnusorn J, Roger L, Chopin-Laly X, Lepilliez V, Ponchon T, Adham M. Value of preoperative biliary drainage in a consecutive series of resectable periampullary lesions. From randomized studies to real medical practice. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:295-302.
  46. Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Ohge H, et al. Specific antibiotic prophylaxis based on bile cultures is required to prevent postoperative infectious complications in pancreatoduodenectomy patients who have undergone preoperative biliary drainage. *World J Surg.* 2007;31:2230-5.
  47. Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, Yamazaki S, Hasegawa H, Nishiura S, et al. Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J Jpn Soc Clin Surg.* 1984;45:14-20.
  48. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1986;10:803-8.
  49. Higuchi R, Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21:542-9.
  50. Rotellar F, Pardo F. Laparoscopic staging in hilar cholangiocarcinoma: Is it still justified? *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5:127-31.
  51. 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;235:392-9.
  52. Barlow AD, Garcea G, Berry DP, Rajesh A, Patel R, Metcalfe MS, et al. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma in 100 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:983-8.
  53. Connor S, Barron E, Wigmore SJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:476-80.
  54. Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Valdegamberi A, Bagante F, Bertuzzo F, et al. Patterns and prognostic significance of lymph node dissection for surgical treatment of perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1917-28.
  55. Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, Tanaka E, Miyamoto M, Matsumoto J, et al. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2014;16:56-61.
  56. Abbas S, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2014;15:492-503.
  57. Fondevila C, Mans E, Fuster J, Grande L, Visa JFJ, El I, et al. Tumor de Klatskin con invasión de la vena porta. Utilización de injertos vasculares criopreservados tras la resección quirúrgica. *Cir Esp.* 2001;70:200-4.