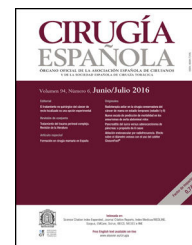




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

Colangiocarcinoma intrahepático: factores pronósticos de recidiva y supervivencia en una serie de 67 pacientes tratados quirúrgicamente en un solo centro



Antoni Rafecas^{a,*}, Jaume Torras^a, Joan Fabregat^a, Laura Lladó^a, Lluís Secanella^a, Juli Busquets^a, Teresa Serrano^b y Emilio Ramos^a

^aServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2020

Aceptado el 4 de julio de 2020

On-line el 10 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Colangiocarcinoma intrahepático

Hepatectomía

Supervivencia

Factores pronósticos

RESUMEN

Introducción: El colangiocarcinoma intrahepático es una neoplasia primaria hepática de mal pronóstico, cuyo único tratamiento curativo es la cirugía. El objetivo de este trabajo ha sido determinar los factores pronósticos de supervivencia del colangiocarcinoma intrahepático tratado quirúrgicamente con intención curativa.

Métodos: Se ha recogido una serie de 67 pacientes intervenidos quirúrgicamente de esta neoplasia en el Hospital Universitario de Bellvitge entre 1996 y 2017. Se han analizado los datos epidemiológicos, clínicos, quirúrgicos, anatomopatológicos, de morbilidad, de mortalidad y de supervivencia.

Resultados: La morbilidad postoperatoria ha sido del 47,76% y la mortalidad postoperatoria de 1,5%. La linfadenectomía se ha asociado a mayor morbilidad. La supervivencia global ha sido de 91%; 49,2% y 39,8% a los 12, 36 y 60 meses, respectivamente, y la supervivencia libre de enfermedad de 67,2%; 32,8% y 22,4%. La morbilidad postoperatoria en forma de reintervención quirúrgica, la invasión vascular y la quimioterapia adyuvante han demostrado ser factores de mal pronóstico. La invasión vascular en el estudio anatomopatológico fue el factor de riesgo de mayor importancia en la supervivencia.

Conclusiones: Este estudio recoge la experiencia de nuestro centro en el tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma intrahepático durante un periodo de 21 años. La linfadenectomía se ha asociado a mayor morbilidad y la afectación vascular en el estudio anatomopatológico ha sido el factor de riesgo más importante en cuanto a la supervivencia.

© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arafecas@bellvitgehospital.cat (A. Rafecas).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.07.003>

0009-739X/© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intrahepatic cholangiocarcinoma: Prognostic factors for recurrence and survival in a series of 67 patients treated surgically at a single center

A B S T R A C T

Keywords:

Intrahepatic cholangiocarcinoma
Hepatectomy
Survival
Prognostic factors

Introduction: Intrahepatic cholangiocarcinoma is a primary liver neoplasm whose only curative treatment is surgery. The objective of this study was to determine the prognostic factors for survival of intrahepatic cholangiocarcinoma treated surgically with curative intent.

Methods: Sixty-seven patients who had been treated surgically for this neoplasm were collected at Bellvitge University Hospital between 1996 and 2017. Epidemiological, clinical, surgical, anatomopathological, morbidity, mortality and survival data have been analysed. **Results:** Postoperative morbidity was 47.76%, and postoperative mortality was 1.5%. Lymphadenectomy was associated with increased morbidity. Overall survival was 91%, 49.2% and 39.8% after 12, 36 and 60 months, respectively, and disease-free survival was 67.2%, 32.8% and 22.4%. Postoperative morbidity (reoperation, vascular invasion, adjuvant chemotherapy) were shown to be factors for a poor prognosis. Vascular invasion in the pathological study was the most important risk factor in the survival analysis.

Conclusions: This study reflects our centre's experience in the surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma over a period of 21 years. Lymphadenectomy was associated with increased morbidity, and vascular invasion in the pathological study was the most important risk factor in the survival analysis.

© 2020 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El colangiocarcinoma intrahepático es una neoplasia que se desarrolla a partir de las células epiteliales de los conductos biliares intrahepáticos. Representa menos de un 3% de los tumores gastrointestinales y el 15% de los casos de neoplasia primaria hepática. Es la segunda neoplasia en frecuencia, por detrás del hepatocarcinoma¹. La infección crónica por el VHB y el VHC, la cirrosis hepática de cualquier causa y otras alteraciones, como la esteatohepatitis no alcohólica, se han implicado como factores de riesgo de desarrollo de esta neoplasia^{1,2}.

La sintomatología es inespecífica y en la mayoría de casos es diagnosticado como hallazgo casual en el contexto del seguimiento de una hepatopatía crónica. El diagnóstico se basa en los estudios de imagen. En la ecografía aparece como una lesión focal hipoeoica. En la tomografía computarizada (TC) se observa como una lesión hipodensa irregular con infiltración marginal y con un grado variable de retraso de captación en la fase portal. En la resonancia magnética (RM) se muestra como una imagen hipointensa en T1 e hiperintensa en T2^{3,4}.

La biopsia de la lesión está indicada en los casos en los que existe duda diagnóstica o en pacientes no resecables para tratamiento quimioterápico paliativo. En cuanto a marcadores tumorales, el antígeno carcinoembrionario (CEA) solamente se encuentra elevado en un tercio de los pacientes y el antígeno carbohidratado 19.9 (CA19.9) es más sensible pero poco específico, ya que se encuentra elevado también en otros tipos de neoplasias gastrointestinales^{3,4}.

El colangiocarcinoma intrahepático tiene mal pronóstico y tan solo el tratamiento quirúrgico con intención curativa es capaz de ofrecer una supervivencia aceptable^{4,5}. Sin embargo,

varios estudios han demostrado que la ablación por radiofrecuencia de tumores menores de 3 cm puede ser útil en pacientes cirróticos o en casos de recidiva^{6,7}. Los pacientes tratados con resección quirúrgica tienen una media de supervivencia a los 5 años de entre el 25 y el 40%, con una mediana de supervivencia de 20-22 meses. En cambio, los pacientes no resecados tienen una mediana de supervivencia de 6 a 9 meses^{1,5,8}. Los factores descritos de mal pronóstico incluyen: la multifocalidad, la afectación ganglionar, la invasión vascular y los márgenes quirúrgicos positivos^{1,3,5}.

El estudio actual se basa en el análisis de los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático tratados quirúrgicamente en nuestro centro con intención curativa analizando los aspectos quirúrgicos y patológicos, en valorar la influencia de la linfadenectomía en las complicaciones postoperatorias y en analizar los factores pronósticos de recidiva y de supervivencia.

Métodos

Se recogieron datos de los pacientes afectos de colangiocarcinoma intrahepático, tratados quirúrgicamente con intención curativa, entre enero de 1996 y octubre de 2017.

Para el análisis solamente se han utilizado las variables clínicas, cuya información está disponible en más del 30% de los pacientes, por lo que variables como la diabetes mellitus, el índice de masa corporal o la hipertensión arterial no han podido ser valorados. Se indicó la resección hepática en los pacientes diagnosticados de colangiocarcinoma intrahepático por técnicas de imagen (TC o RM) o por biopsia si existían dudas diagnósticas. Se consideraron irresecables los pacientes con enfermedad metastásica parenquimatosa o ganglionar celíaca o retroperitoneal, los que precisaran una resección hepática con remanente insuficiente a pesar de embolización

portal preoperatoria y los pacientes con hepatopatía crónica avanzada o descompensada con Child-Pugh B o C. Respecto al tratamiento quirúrgico, se consideró resección hepática mayor la resección de 3 o más segmentos y resección menor las resecciones limitadas o hasta de 2 segmentos. Se realizó linfadenectomía del hilio hepático en caso de sospecha de afectación neoplásica ganglionar por el estudio de imagen y en el caso de resecciones hepáticas extendidas para mejorar la estadificación. Se analizó la morbilidad con base en la clasificación de Clavien-Dindo⁹, la estancia hospitalaria y la mortalidad perioperatoria (en 30 días o durante la hospitalización inicial). Todos los pacientes han tenido un mínimo de seguimiento de 12 meses, con marcadores tumorales y estudio de imagen (TC o RM) cada 6 meses. Se analizaron los márgenes de resección en milímetros. Revisados todos los dictámenes anatomopatológicos, se utilizó para clasificarlos la 8.ª edición del sistema TNM¹⁰. La quimioterapia adyuvante, si no existía contraindicación, se indicó a criterio del oncólogo responsable en estadios II y III.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo de los datos, las variables cualitativas fueron expresadas en números absolutos y porcentajes, y las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartílico. Para la descripción de la supervivencia global y libre de enfermedad se ha utilizado el método actuarial, tomando períodos de 12 meses, expresando la mediana y los pacientes en riesgo a 1, 3 y 5 años. Para la comparación de supervivencias entre estadios tumorales se ha utilizado el método de Kaplan-Meier mediante la técnica de *log-rank*. El análisis de factores de riesgo asociados a mortalidad y recidiva se ha hecho mediante modelos de regresión de Cox; para el análisis multivariante se escogieron variables con relevancia clínica o bien las que mostraron significación $p < 0,2$ en el análisis univariante. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata 12.0 (StataCorp, CollegeStation, Texas, EE. UU., 2011).

Resultados

Fueron intervenidos 67 pacientes, 45 hombres (67,2%) y 22 mujeres (32,8%), con una mediana de 66 años (rango: 33-86 años). Veintiuno de estos pacientes (31,3%) tenían una hepatopatía previa: enólica en 15 casos, 2 de ellos asociada a VHB, 4 a VHC, un caso de esteatohepatitis no alcohólica y otro de colangitis esclerosante. La anatomía patológica demostró cirrosis hepática en 9 casos, fibrosis portal en 8, hepatitis crónica en 2, esteatohepatitis en uno y sin alteraciones parenquimatosas en otro caso. En el momento del diagnóstico, 10 pacientes presentaban adenopatías en el hilio hepático. Como marcador tumoral se disponía de los valores del CA19.9 de 60 pacientes (89,6%), en 36 de los cuales (60,0%) estaba por encima de la normalidad (tabla 1).

En 23 pacientes se realizaron 22 linfadenectomías hilioportales, 2 peripancreáticas, 5 del tronco celíaco y 3 del territorio interaortocava. En 4 pacientes se asoció resección de la vía biliar izquierda por infiltración neoplásica. Se indicó embolización portal previa a la intervención quirúrgica en 4

pacientes, a los que se les realizó una hepatectomía derecha (2 casos), una hepatectomía izquierda y una trisectomía derecha en un caso cada uno.

La estancia postoperatoria mediana fue de 10 días (rango: 5-100). Presentaron algún tipo de complicación postoperatoria 32 pacientes (47,8%). La mayoría de los casos (84,4%) fueron grados del I al IIIa de la escala de Clavien-Dindo⁹, predominantemente infección de localización quirúrgica, tratados con antibióticos, desbridamiento en la propia cama del paciente o drenaje percutáneo por técnicas de imagen bajo anestesia local. Presentaron una complicación postoperatoria 5 pacientes (3 Clavien IVa, 1 IVb y 1v) con insuficiencia respiratoria, renal, o cardíaca, que requirió tratamiento quirúrgico e ingreso en la Unidad de Medicina Intensiva. Hubo un caso de mortalidad perioperatoria (Clavien V) a causa de una sepsis y fallo multiorgánico. De los 23 pacientes a los que se realizó linfadenectomía, 15 (65,2%) presentaron complicaciones, mientras que tan solo 17 de los 44 pacientes (38,6%) a los que no se les realizó las presentaron, resultado estadísticamente significativo ($p = 0,039$) (tabla 1).

En el 80,6% de pacientes se consiguió una resección con márgenes libres (R0). La mayoría de los pacientes (91,9%) presentaban una lesión única. La mediana del tamaño tumoral fue de 5,5 cm (1,4-15 cm): en 44 pacientes igual o superior a 5 cm (65,7%). Presentaban invasión vascular 17 pacientes y 14 invasión perineural. Respecto a la diferenciación tumoral, la mayoría de los tumores, 50 casos, eran adenocarcinomas moderadamente diferenciados, 6 eran muy diferenciados y 11 poco diferenciados (tabla 1).

De los 23 pacientes a los que se les realizó una linfadenectomía, en 10 casos fueron positivas, 9 de las 22 linfadenectomías hilioportales (40,9%), una de las 2 peripancreáticas y una de las 3 interaortocava. Las 5 linfadenectomías del tronco celíaco fueron negativas.

Respecto a la estadificación, la mayoría de los pacientes (59,7%) presentaban un estadio IA o IB, 18% estadio II, 4,5% estadio IIIA y 18% estadio IIIB.

Dos pacientes (4,5%), considerados potencialmente reseca- bles, recibieron quimioterapia neoadyuvante con carboplatino-gemcitabina. De los 67 pacientes, 8 (11,9%) fueron tratados con quimioterapia adyuvante, 5 recibieron gemcitabina, sola o asociada a 5-fluorouracilo, 2 oxaliplatino-5 fluorouracilo y uno cisplatino-5-fluorouracilo.

Presentaron algún tipo de recidiva en el seguimiento 39 pacientes (58,2%). La mayoría (32 pacientes, 82,1%), en forma de recidiva hepática. De los 7 pacientes restantes, en un caso la recidiva fue pulmonar, en 2 en forma de adenopatías, en 3 óseas y uno la presentó en diversas localizaciones. Presentaron recidiva en más de una localización 17 pacientes. Tan solo un caso de las 32 recidivas hepáticas (3,1%) fue tratado quirúrgicamente con intención curativa.

En el análisis univariante la reintervención quirúrgica, los tumores pobremente diferenciados, las adenopatías positivas, la invasión vascular y la quimioterapia adyuvante resultaron estadísticamente significativos. En el análisis multivariante ninguna variable evidenció significación estadística (tabla 2).

La mediana de seguimiento ha sido de 28 meses (rango: 1,3-200,6) y la mediana de supervivencia de 31,2 meses

Tabla 1 – Datos clínicos

Sexo, n(%)	
Hombres	45 (67,2%)
Mujeres	22 (32,8%)
Edad (años), mediana (rango)	66 (33 a 86)
>70, n(%)	24 (35,8%)
Hepatopatía previa, n(%)	21 (31,3%)
CA 19.91 (U/mL), mediana (rango) ¹	47 (1 a 5324)
> 37 U/mL, n(%)	43 (64,2%)
Estudios de imagen (TC / RM)	87
TC abdominal	65
RM hepática	22 (20 complementarias a la TC)
TIPO DE RESECCIÓN HEPÁTICA	
Hepatectomía mayor, n (%)	42 (62,7%)
H. Izquierda	12 (17,9%)
H. Derecha	11 (16,4%)
H. Izquierda extendida a S.I	8 (11,9%)
Trisectorectomía derecha	4 (6%)
Trisectorectomía izquierda	4 (6%)
H. Medial	1 (1,5%)
H. Mayor asociando resección limitada contralateral	2 (3%)
Hepatectomía menor, n(%)	25 (37,1%)
Segmentectomía / Bisegmentectomía	17 (25,4%)
Resección limitada	7 (10,5%)
Bisegmentectomía lateral izquierda	1 (1,5%)
LINFADENECTOMÍA	
SÍ	23 (34,3%)
NO	44 (65,7%)
DATOS POSTOPERATORIOS	
Complicaciones postoperatorias, n(%)	32 (47,8%)
Clavien =< IIIA, n(%) ²	27 (40,3%)
Clavien > IIIA, n(%) ²	5 (15,6%)
Pacientes complicados con linfadenectomías	15 (65,2%) ³
Pacientes complicados sin linfadenectomías	17 (38,6%) ³
Reintervención, n(%)	4 (6%)
Mortalidad postoperatoria (90 días), n (%)	1 (1,5%)
Estancia (días), mediana (rango)	10 (5 a 100)
DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS	
Tamaño tumoral (cm), mediana (rango)	5,5 (1,4, a 15)
> 5 cm, n(%)	44 (65,7%)
Estadio tumoral, n(%)	
IA	3 (4,5%)
IB	37 (55,2%)
II	12 (17,9%)
IIIA	3 (4,5%)
IIIB	12 (17,9%)
Grado de diferenciación tumoral, n(%)	
Bien diferenciado	6 (9%)
Moderadamente diferenciado	50 (74,6%)
Mal diferenciado	11 (16,4%)
Multifocalidad, n(%)	6 (9%)
Invasión vascular, n(%)	17 (25,4%)
Invasión perineural, n(%)	14 (20,9%)
Afectación adenopática, n(%)	10 (14,9%)
Quimioterapia adyuvante, n(%)	8 (11,9%)

¹ Sólo se dispone de datos en 60 pacientes (89,6%)

² Porcentajes sobre los 32 pacientes que se complican

³ Pearson $\chi^2 = 4.2774$ $p = 0.039$

(IC 95%: 22,2-65,1 meses), del 91,0%; 49,2% y 39,8% a los 12, 36 y 60 meses, respectivamente.

El análisis univariante de los factores de riesgo respecto a la supervivencia demostró que la reintervención quirúrgica, la invasión vascular y la quimioterapia adyuvante son variables

significativas. En el análisis multivariante solo la invasión vascular obtuvo significación estadística (tabla 3).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad ha sido de 24,7 meses (IC 95%: 15,6-88,9 meses), del 67,2%; 32,8% y 22,4% a 12, 36 y 60 meses, respectivamente (figs. 1 y 2).

Tabla 2 – Factores de riesgo de recidiva

	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad >= 70 años	0,51 (0,24 a 1,08)	0,080	0,59 (0,26 a 1,35)	0,214
Sexo femenino	1,42 (0,71 a 2,84)	0,318	0,95 (0,42 a 2,17)	0,908
Hepatopatía previa	1,42 (0,72 a 2,80)	0,309		
Hepatectomía mayor	1,31 (0,66 a 2,62)	0,437		
Complicaciones postoperatorias	1,16 (0,61 a 2,22)	0,647		
Reintervención	4,72 (1,41 a 15,8)	0,012	3,24 (0,76 a 13,9)	0,113
Linfadenectomía	1,19 (0,60 a 2,34)	0,615		
Tamaño > 5cm	0,69 (0,34 a 1,41)	0,311		
Multifocalidad	2,25 (0,93 a 5,45)	0,072	1,42 (0,45 a 4,49)	0,546
Margen afectado	1,31 (0,54 a 3,16)	0,543		
Grado diferenciación				
Moderado	4,15 (0,56 a 30,7)	0,163	4,28 (0,57 a 32,3)	0,159
Pobre	12,3 (1,54 a 98,4)	0,018	6,84 (0,78 a 59,7)	0,082
Invasión perineural	1,30 (0,59 a 2,86)	0,508		
Invasión vascular	2,39 (1,18 a 4,83)	0,015	2,15 (0,91 a 5,08)	0,081
Adenopatías positivas (N+)	2,40 (1,09 a 5,26)	0,030	1,06 (0,36 a 3,14)	0,911
Quimioterapia adyuvante	2,95 (1,27 a 6,83)	0,012		

Tabla 3 – Factores de riesgo de supervivencia

	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad >= 70 años	1,01 (0,54 a 1,89)	0,979	0,91 (0,46 a 1,78)	0,780
Sexo femenino	1,28 (0,70 a 2,35)	0,430	1,07 (0,53 a 2,16)	0,844
Hepatopatía previa	1,48 (0,81 a 2,71)	0,206		
Hepatectomía mayor	1,03 (0,56 a 1,90)	0,919		
Complicaciones postoperatorias	0,90 (0,50 a 1,63)	0,721		
Reintervención	2,91 (1,02 a 8,27)	0,045	2,40 (0,57 a 10,1)	0,230
Linfadenectomía	1,06 (0,58 a 1,91)	0,858		
Tamaño > 5cm	0,81 (0,43 a 1,52)	0,519		
Multifocalidad	1,47 (0,57 a 3,75)	0,426		
Margen afectado	1,96 (0,96 a 4,01)	0,064	1,79 (0,82 a 3,90)	0,141
Grado diferenciación				
Moderado	2,21 (0,53 a 9,21)	0,278	2,76 (0,63 a 12,1)	0,178
Pobre	4,31 (0,92 a 20,2)	0,064	3,11 (0,60 a 16,2)	0,178
Invasión perineural	1,15 (0,55 a 2,42)	0,703		
Invasión vascular	2,30 (1,17 a 4,50)	0,015	2,39 (1,13 a 5,06)	0,022
Adenopatías positivas (N+)	1,83 (0,88 a 3,81)	0,106	0,93 (0,36 a 2,30)	0,883
Quimioterapia adyuvante	3,12 (1,41 a 6,89)	0,005		

En cuanto al estadio tumoral se aprecia una mayor supervivencia global en los estadios IA, IB y II (95,6, 73,1 y 86,6 meses), diferencias estas estadísticamente significativas ($p = 0,046$). Del mismo modo, se aprecia una mayor supervivencia libre de enfermedad en los estadios IA y IB (72,5 y 111 meses), con diferencias también significativas ($p = 0,024$) (tabla 4).

De los 20 pacientes vivos en el momento del análisis, 18 están libres de enfermedad. Han muerto en el seguimiento 47, 37 por recidiva del colangiocarcinoma y otros 10 por otras causas, sin evidencia de recidiva.

Discusión

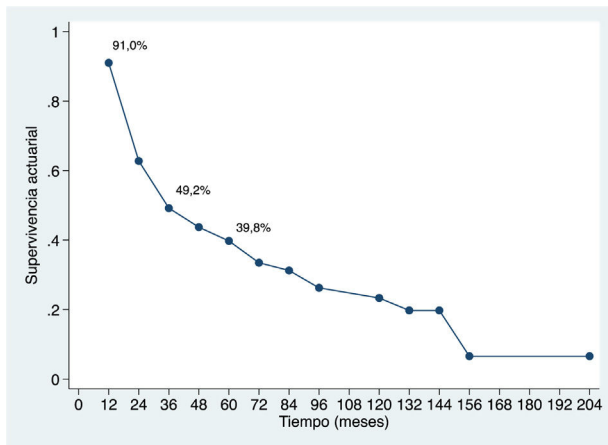
El colangiocarcinoma intrahepático es una neoplasia primaria hepática de mal pronóstico. El único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica completa. La mejoría

de las técnicas quirúrgicas y el manejo postoperatorio han ayudado a disminuir la morbimortalidad de la intervención.

El objetivo principal de este estudio ha sido observar la influencia de diferentes factores, considerados de mal pronóstico en anteriores publicaciones, en la recidiva y en la supervivencia de los pacientes.

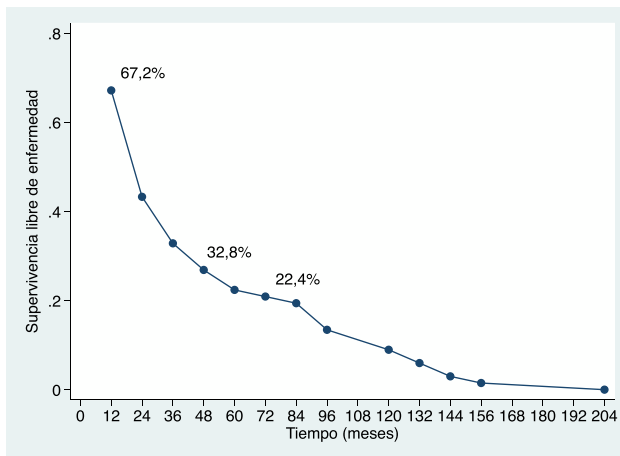
La supervivencia global ha sido del 91%; 49,2% y 39,8% a los 12, 36 y 60 meses, respectivamente, y la supervivencia libre de enfermedad del 67,2%; 32,8% y 22,4%, y es comparable e incluso ligeramente superior, a largo plazo, a la obtenida en otras publicaciones¹¹⁻¹⁴. La mediana de supervivencia libre de enfermedad ha sido de 26,5 meses, similar a la del estudio de Endo et al.¹³.

La morbilidad postoperatoria, en forma de reintervención quirúrgica, ha demostrado influir en la supervivencia y en la recidiva como variable independiente. En cuanto a las variables anatomopatológicas, el tamaño tumoral, el número de tumores (multifocalidad), la diferenciación tumoral, la



	Pacientes en riesgo	Supervivencia (IC 95%)
12 meses	60	91,0% (81,0 a 95,4)
36 meses	28	49,2% (36,3 a 60,1)
60 meses	19	39,8% (27,3 a 51,9)

Figura 1 – Supervivencia actuarial.



	Pacientes en riesgo	Supervivencia (IC 95%)
12 meses	45	67,2% (54,5 a 77,0)
36 meses	29	32,8% (22,0 a 44,1)
60 meses	18	22,4% (13,3 a 32,9)

Figura 2 – Supervivencia libre de enfermedad.

invasión vascular y la invasión perineural son los aspectos condicionantes del pronóstico de los pacientes. El tamaño tumoral > 5 cm, que había resultado determinante en otras publicaciones^{13,15}, no ha mostrado significación estadística en este estudio, como tampoco lo ha hecho la invasión perineural. La multifocalidad, en nuestra serie tan solo en un 8,95% de los casos, tampoco ha demostrado diferencias significativas, a diferencia del trabajo de Endo et al.¹³. En cambio, la invasión vascular ha resultado ser el factor de riesgo de mayor importancia por lo que respecta a la supervivencia, puesto que ha sido el único que, en el análisis multivariante, ha logrado un valor estadísticamente significativo.

La quimioterapia adyuvante se indica en pacientes que presentan factores de mal pronóstico, como son las adenopatías positivas, la invasión de los márgenes quirúrgicos o la multifocalidad. En este estudio la quimioterapia se ha mostrado como variable que influye negativamente en la supervivencia y en la recidiva, hecho que se explicaría debido a la presentación de otros factores que confieren un mal pronóstico, si bien los pocos casos de esta serie y la heterogeneidad del tratamiento no permiten sacar conclusiones. Aun así, cabe esperar que en el futuro la quimioterapia adyuvante aumente la supervivencia del colangiocarcinoma intrahepático reseccionado, indicándola en los tumores que presentan factores de alto riesgo de recurrencia¹⁶. Por otro lado, estudios recientes han relacionado el colangiocarcinoma intrahepático con varias mutaciones genéticas y cambios moleculares que hacen pensar que en un futuro próximo la inmunoterapia y los tratamientos dirigidos contra estas mutaciones adquirirán relevancia de cara al abordaje terapéutico de esta neoplasia^{17,18}.

En cuanto al diagnóstico preoperatorio y la necesidad de biopsia diagnóstica, es aconsejable seguir las últimas guías clínicas de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*¹⁹. Respecto a la necesidad de linfadenectomía sistemática en la cirugía del colangiocarcinoma intrahepático, su indicación ha evolucionado a lo largo del tiempo. Algunos autores, hace una década, recomendaban la necesidad de linfadenectomía sistemática para estadificar adecuadamente a los pacientes²⁰. Otros autores no han podido demostrar su beneficio, ya que la supervivencia era similar con o sin linfadenectomía^{21,22}. En nuestra serie se aplicó a un tercio de los pacientes y ello se

Tabla 4 – factores de riesgo de supervivencia y recidiva según estadio

SUPERVIVENCIA	Pacientes	Vivos / Muertos	Supervivencia (meses), media (IC95%)
IA	3	2 / 1	95,6 meses
IB	37	11 / 26	73,1 meses (50,6 a 95,7)
II	12	6 / 6	86,6 meses (44,3 a 128,9)
IIIA	3	0 / 3	20,1 meses (2,3 a 42,5)
IIIB	12	1 / 11	33,7 meses (14,1 a 53,3)
RECIDIVA	Pacientes	Recidivas / No recidivas	Supervivencia (meses), media (IC95%)
IA	3	1 / 2	72,5 meses (40,5 a 104,5)
IB	37	17 / 20	111,1 meses (79,8 a 142,3)
II	12	8 / 4	42,4 meses (20,4 a 64,4)
IIIA	3	3 / 0	17,9 meses (4,0 a 39,7)
IIIB	12	10 / 2	24,8 meses (3,8 a 45,9)

acompañó de una mayor morbilidad, lo que puede influir en la determinación de efectuar la linfadenectomía sistemáticamente, pero las guías de la NCCN aconsejan considerar la linfadenectomía del hilio hepático para mejor estadificación¹⁹.

Entre las limitaciones de este estudio destaca que la recogida de datos ha sido dificultosa, sobre todo en el periodo inicial. Por otra parte, hay que ser cautos en la interpretación de ciertos resultados, teniendo en cuenta que en algunos apartados como en los estadios IA y IIIA hay tan solo 3 casos. Se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de los datos quirúrgicos y de todas las piezas de resección y se ha actualizado la clasificación. Por otro lado, no se han recogido los pacientes diagnosticados de colangiocarcinoma intrahepático considerados irreseccables o con comorbilidades que contraindicaban la intervención quirúrgica. Esta información habría permitido conocer la evolución de la incidencia del colangiocarcinoma intrahepático, así como también el índice de reseccabilidad de esta enfermedad en nuestro medio, como muestran otros autores en sus publicaciones^{23,24}.

En cuanto a perspectivas de futuro, aparte de la inmunoterapia y la terapia dirigida contra las mutaciones, hay diversos aspectos que tener en cuenta: la posibilidad de trasplante hepático en casos seleccionados de tumores pequeños y bien diferenciados y la mejoría de los resultados de la quimioterapia neoadyuvante con los ensayos en marcha²⁵.

Como conclusiones, en relación con el tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma intrahepático, la linfadenectomía ha comportado mayor morbilidad y la afectación vascular en el estudio anatomopatológico ha sido el factor de riesgo más importante en cuanto a la supervivencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Agradecimientos

Los autores agradecen al señor Antoni Molera Espelt su colaboración en la recogida y actualización de datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoyos S, Navas MC, Restrepo JuC, Botero RC. Current controversies in cholangiocarcinoma. *BBA-Molecular Basis of Disease*. 2018; 1864 (4 part B): 1461-1467].
- Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72:95-103.
- Jarnagin W, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica M, DeMatteo R, Gian Do RK, et al. *Blumgart's surgery of the liver biliary tract and pancreas*, 6th edition. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2017.
- Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park J-W, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60:1268-89.
- Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, Droz dit Busset M, Sapisochin G. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2020;72:364-77.
- Diaz-Gonzalez A, Vilana R, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, Rodriguez de Lope C, et al. Thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis: Safety and efficacy in non-surgical patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.06.014>.
- Zhang S-J, Hu P, Wang N, Qiang S, Sun A-X, Kuang M, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3596-602.
- Konstadoulakis M, Roayale S, Gomatos I, Labow D, Fiel MI, Miller C, et al. Fifteen-year, single-centre experience with surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: Operative results and long-term outcome. *Surgery*. 2008;143:366-74.
- Clavien P, Barkun J, De Oliveira M, Vauthey JN, Dindo D, Schulick R, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications. *Annals of Surgery*. 2009;250:187-96.
- Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, O'Sullivan B, Mason M, Asamura H, et al. *International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours*, 8th edition. Oxford: Wiley. 2017.
- Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, Popescu I, Marques H, Aldrighetti L, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer*. 2015;121:3998-4006.
- Ribiero D, Pinna AD, Guglielmi A, Ponti A, Nuzzo G, Giulini SM, et al. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Archives of Surgery*. 2012;147:1107-13.
- Endo I, Gonen M, Yopp A, Dalal K, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma Rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Annals of Surgery*. 2018;248:84-96.
- Paik KY, Jung JC, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Kim YI. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008;23:766-70.
- Tarchi P, Tabirizan P, Prigoff J, Schwartz M. Outcomes of resection for solitary ≤5 cm intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2018;163:698-702.
- Reames B, Bagante F, Ejaz A, Spolverato G, Ruzzenente A, Weiss M, Alexandrescu S, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *HBP*. 2017;19:901-9.
- Chum YS, Javle M. Systemic and adjuvant therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24:1-7.
- Chen TC, Jan YY, Yeh TS. K-ras mutation is strongly associated with perineural invasion and represents an independent prognostic factor of cholangiocarcinoma after hepatectomy 2012; 19 (3) 675-681.
- Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Anaya DA, et al. Guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:302-10. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0019>.
- de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol*. 2011;29:3140-50.
- Zhou R, Lu D, Li W, Tan W, Zhu S, Chen X, et al. Is lymph node dissection necessary for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Oxford: HPB*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.12.011>.

22. Zhang XF, Chen Q, Kimbrough C, Beal E, Chakedis J, Dillhoff M, et al. Lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: has nodal evaluation been increasingly adopted by surgeons over time? A national database analysis *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;22:668-75.
23. Lang H, Sotiropoulos G, Sgourakis G, Schmitz K, Paul A, Hilgard P, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208:218-28.
24. De Oliveira M, Cunningham S, Cameron J, Kamangar F, Winter J, Lillemoe K, et al. Cholangiocarcinoma. Thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of Surgery*. 2007;245:755-62.
25. Machairas N, Lang H, Jayant K, Raptis DA, Sotiropoulos GC. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Limitations for resectability, current surgical concepts and future perspectives. *Eur J Surg Oncol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.01.028>.