

COLANGIOCARCINOMA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA ACTUAL.

Cholangiocarcinoma: a current literature review.

Pérez Ramírez A, Ruz Zafra P, Pérez Estrada C, Sánchez Torrijos Y
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Resumen

El colangiocarcinoma incluye un grupo muy heterogéneo de neoplasias que pueden surgir de cualquier punto del sistema biliar. Según el punto del árbol biliar donde se originen se pueden clasificar en intrahepático, perihiliar y distal. Generalmente presentan un mal pronóstico y la mayoría se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad. Su incidencia a nivel mundial es variable según la prevalencia de sus diferentes factores de riesgo así como el subtipo de colangiocarcinoma.

Para el diagnóstico existen distintas pruebas de imagen como la ecografía, ecografía con contraste, tomografía computerizada y resonancia magnética, siendo esta última la técnica gold standard en los últimos años. La biopsia representa el pilar fundamental en el diagnóstico, sin embargo, ésta no siempre es posible ni imprescindible. Para la estadificación se utiliza el sistema TNM, existiendo clasificaciones independientes para cada subtipo.

La resección quirúrgica es la única opción potencialmente curativa, sin embargo, un alto porcentaje de pacientes se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el tumor es ya irreseccable y la única opción disponible es la quimioterapia paliativa. Tras la cirugía, se recomienda tratamiento quimioterápico adyuvante dado el alto riesgo de recidiva. Se encuentran en marcha ensayos clínicos de inmunoterapia, basada en el perfil genético de cada tipo de colangiocarcinoma, de los que se esperan resultados prometedores.

El trasplante hepático es una opción terapéutica que actualmente solo se considera en el subtipo perihiliar, como excepción al MELD.

Palabras clave: colangiocarcinoma, vía biliar, neoplasia, hígado, trasplante hepático.



Alberto Pérez Ramírez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
albertoperez11500@gmail.com

Abstract

Cholangiocarcinoma includes a very heterogeneous group of neoplasms that can arise from any point in the biliary tree. They can be classified as intrahepatic, perihilar, and distal depending on the side of the biliary tree where they appear. They generally have a poor prognosis and most of them are diagnosed in advanced stages of the disease. The worldwide incidence is variable according to the prevalence of its different risk factors as well as the cholangiocarcinoma subtype.

For diagnosis, there are different imaging tests such as ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging, which has turned into the gold standard technique in recent years. The biopsy represents a fundamental key in the diagnosis, however, this is not always possible or essential. For staging, the TNM system is used, with independent classifications for each subtype of cholangiocarcinoma.

Surgical resection is the only potentially curative option, however, a high percentage of patients are diagnosed in advanced stages of the disease, when the tumor is already unresectable and the only option available is palliative chemotherapy. After surgery, adjuvant chemotherapy treatment is recommended as it has a high risk of recurrence. Clinical trials of immunotherapy, based on the genetic profile of each type of CCA, are underway. Promising results are expected.

Liver transplantation is a therapeutic option that is currently only considered in the perihilar subtype, as an exception to MELD.

Keywords: cholangiocarcinoma, bile duct, neoplasm, liver, liver transplant.

Introducción

El colangiocarcinoma (CCA) incluye un grupo muy heterogéneo de neoplasias que pueden surgir de cualquier punto del sistema biliar. Según el punto del árbol biliar donde se originen se pueden clasificar en intrahepáticos (iCCA), perihiliares (pCCA) y distales (dCCA). El pCCA también

es conocido tradicionalmente como tumor de Klatskin. Estos dos últimos pueden clasificarse dentro del término colangiocarcinoma extrahepático (eCCA), aunque su uso está desaconsejado porque engloba dos subtipos con características clínicas, pronóstico y tratamiento diferentes. El CCA representa el segundo tumor maligno más frecuente del hígado (tras el hepatocarcinoma (HCC)) y supone el 3% de todas las neoplasias gastrointestinales. Generalmente presentan un mal pronóstico y la mayoría se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad cuando el tumor es irreseccable^{1,2}. A pesar de ser una neoplasia ampliamente estudiada, actualmente su diagnóstico y tratamiento sigue siendo un reto para gastroenterólogos, cirujanos y oncólogos.

Epidemiología

La incidencia del CCA es variable en las diferentes partes del mundo debido a la distribución heterogénea de los diferentes factores de riesgo. Así, en regiones asiáticas, ésta se ve influenciada por la infestación por parásitos hepáticos, existiendo una incidencia de CCA por fasciola hepática de hasta 100 casos por 100.000 habitantes en hombres y 40 por 100.000 en mujeres en el norte de Tailandia³. En Occidente, en cambio, no existe un factor de riesgo identificable en la mayoría de pacientes, siendo el colangiocarcinoma una entidad poco frecuente, a excepción de aquellos pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP)^{2,4}. En las últimas décadas se ha producido un incremento progresivo de la incidencia de iCCA, contrariamente a lo que ha sucedido con la incidencia de eCCA, que ha ido en descenso⁵.

A pesar del mayor conocimiento de la enfermedad y la aparición de nuevas opciones terapéuticas las tasas globales de mortalidad para iCCA se han incrementado. La tasa de mortalidad estandarizada por edad se ha reportado en 1-2 por 100000 en la mayoría de países. La mortalidad general es mayor en varones, personas de mayor edad y de países orientales^{4,6}.

Factores de riesgo

En los países occidentales la CEP representa el factor de riesgo más importante para CCA, dada la baja incidencia de infecciones parasitarias. Se han descrito varios factores de riesgo, algunos relacionados con los 3 tipos de CCA y otros específicos de cada uno. Así, los trastornos congénitos de los conductos biliares (p.e. quiste de colédoco, enfermedad

de Caroli) se han relacionado con sendos subtipos (aunque predomina el eCCA); la cirrosis, la enfermedad hepática grasa no alcohólica y hepatitis virales se han vinculado al iCCA; y la litiasis biliar se ha relacionado con mayor frecuencia con el pCCA y dCCA⁵. A pesar de la existencia de múltiples factores de riesgo, en la mitad de los casos de CCA no existe un factor de riesgo identificable⁵.

En la **tabla 1** se exponen los diferentes factores de riesgo descritos para CCA y el subtipo más frecuentemente implicado^{2,5,7}. Todos estos factores de riesgo comparten, como mecanismo patogénico, la inflamación crónica del árbol biliar, estasis biliar y aumento de la susceptibilidad a la carcinogénesis.

Anatomía

El árbol biliar se extiende desde los canales de Hering hasta el conducto hepático común que tras la desembocadura del conducto cístico forma el colédoco. Los conductos biliares intrahepáticos, proximales a la confluencia del conducto hepático izquierdo y derecho, se subclasifican en conductos biliares intrahepáticos grandes y pequeños. Los grandes (diámetro > 300 µm) consisten en los conductos hepáticos derecho e izquierdo y los conductos segmentarios y están formados por un epitelio columnar. Los conductos intrahepáticos pequeños comienzan a nivel de los canales de Hering y están revestidos por epitelio biliar y hepatocitos. Se continúan con los ductulos biliares o colangiolo (<20 µm), recubiertos por colangiocitos. La unión de éstos forma los ductos interlobulares (20-100 µm) que se revisten de un epitelio cúbico, que se fusionan y dan lugar a ductos septales y segmentarios, formados por células columnares. Embriológicamente los conductos intrahepáticos grandes se forman a partir de la porción caudal del divertículo hepático y los pequeños de los hepatoblastos¹.

Clasificación

La subclasificación del CCA depende del nivel del árbol biliar donde se desarrolle. El iCCA se produce proximalmente a los conductos biliares de segundo orden, el pCCA se localiza entre éstos y la inserción del conducto cístico en el conducto hepático común y el dCCA se limita al conducto colédoco. El subtipo menos frecuente es el iCCA con el 6-10% de los casos, mientras que el pCCA es el más frecuente con el 60% de los mismos^{1,2,4}. En la **Figura 1** podemos encontrar más detalles sobre la subclasificación.

Factor de riesgo	Subtipo*
GENERAL	
Edad >65 años	**
Diabetes Mellitus	iCCA
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	
Colangitis esclerosante primaria	eCCA
Litiasis intrahepática	iCCA
Litiasis bilio-entérica	eCCA
Colelitiasis	eCCA
Pancreatitis crónica	eCCA
Anastomosis bilio-entérica	**
Cirrosis hepática	iCCA
Esteatosis hepática metabólica	iCCA
Hemocromatosis	iCCA
Enfermedad inflamatoria intestinal	iCCA
INFECCIONES	
Opisthorchis viverrini (fasciolas hepáticas)	iCCA
Clonorchis sinensis (fasciolas hepáticas)	iCCA
Hepatitis B y C	iCCA
Infección VIH	**
FÁRMACOS Y TOXINAS	
Alcohol	iCCA
Tabaco	eCCA
Productos químicos: Thorotrast, cloruro de polivinilo, dioxina, nitrosaminas, asbesto	**
Anticonceptivos orales, isoniazida	**
CONGÉNITOS	
Quiste de colédoco	eCCA
Enfermedad de Caroli	eCCA
Fibrosis hepática congénita	**

Tabla 1

Factores de riesgo de CCA y subtipo implicado con mayor frecuencia^{2,5,7}. iCCA: colangiocarcinoma intrahepático. eCCA: colangiocarcinoma extrahepático. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. *Datos obtenidos a partir de metaanálisis. **Sin datos disponibles sobre el predominio de un subtipo.

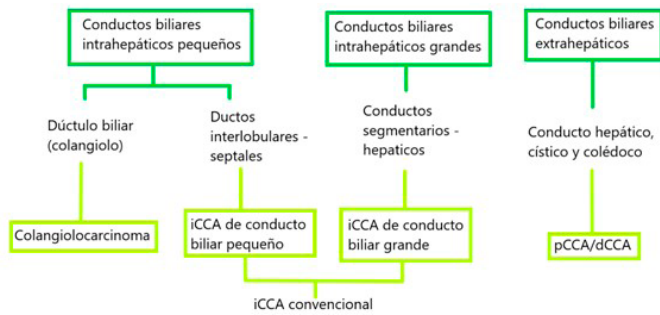


Figura 1

Subtipos de CCA y su origen anatómico². CCA: colangiocarcinoma. iCCA: colangiocarcinoma intrahepático. pCCA: colangiocarcinoma perihiliar. dCCA: colangiocarcinoma distal.

Clínica y diagnóstico

Dado que el CCA suele ser asintomático en etapas iniciales, el diagnóstico suele realizarse en etapas avanzadas de la enfermedad. En los pCCA y dCCA la forma de presentación más frecuente es la ictericia debido a la obstrucción del árbol biliar, que suele ser en estadios más iniciales que en el intrahepático⁸. En los iCCA la ictericia es menos frecuente y si se presenta suele ser por enfermedad avanzada. Pueden darse otros síntomas de enfermedad avanzada como astenia, pérdida de peso, dolor abdominal, malestar, anorexia y prurito. Puede manifestarse como una colangitis aguda en casos de obstrucción biliar completa⁴. Igualmente, en los pCCA puede palparse la vesícula biliar. Se puede producir una hepatomegalia e hipertensión portal como consecuencia de la invasión vascular².

Los iCCA se diagnostican de forma incidental en el 25% de los casos, a lo cual contribuye la vigilancia ecográfica del HCC en los pacientes con cirrosis hepática. Desafortunadamente la mayoría de los casos de iCCA ocurre en ausencia de un factor de riesgo identificable que pudiera aumentar nuestra sospecha y adelantar el diagnóstico^{2,4}.

Para el diagnóstico existen distintas pruebas de imagen como la ecografía, ecografía con contraste (CEUS), tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM).

La TC multifásica con contraste supone la principal prueba de imagen para el diagnóstico y estadificación. Es el método estándar para la evaluación preoperatoria,

caracterizando el tumor, su relación con estructuras vecinas y la presencia de metástasis abdominales y/o torácicas. Cuando el CCA ocurre en el contexto de un hígado cirrótico, es imprescindible hacer el diagnóstico diferencial con el HCC, lo cual resulta sencillo en lesiones grandes (mayores de 3 cm), ya que patrón vascular es diferente; sin embargo, en lesiones de menor tamaño puede resultar complicado y precisar una confirmación histológica².

La RM muestra una rentabilidad similar a la TC y parece haberse convertido en la técnica gold standard para el diagnóstico en los últimos años. La RM puede dar una mejor evaluación de la masa tumoral, mientras que la TC aporta una mejor evaluación de la invasión vascular². La RM, además, incorpora secuencias que permiten obtener imágenes específicas de la vía biliar (colangiopancreatografía por resonancia magnética – CPRM) que son fundamentales para la estadificación⁸.

La biopsia sigue siendo el pilar para la confirmación diagnóstica; no obstante, las guías no recomiendan su realización si el paciente presenta un tumor resecable, debido al potencial riesgo teórico de siembra tumoral mediante, aunque esta afirmación carece de pruebas que la respalden⁷. De hecho, hay estudios retrospectivos que no vieron diferencia en la frecuencia de metástasis peritoneales entre los que se sometieron a biopsia y los que no⁹.

En cuanto a marcadores serológicos, el CA 19.9 es el más utilizado en el diagnóstico y seguimiento del CCA. A pesar de tener una baja especificidad ya que se puede alterar en casos de obstrucción biliar y cáncer de páncreas, niveles elevados de este marcador (>1000 U/ml) se asocian con peor pronóstico y pueden indicar enfermedad metastásica¹⁰.

Estadificación

Para la estadificación del CCA se utiliza el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer, existiendo clasificaciones independientes para el iCCA, pCCA y dCCA¹¹. Proporciona una clasificación clínicamente significativa que se relaciona con el pronóstico. Sin embargo, presenta algunas limitaciones, como la ausencia de factores pronósticos importantes como el estado funcional del paciente o el grado de deterioro de la función hepática. En este sentido se están proponiendo otros sistemas de estadificación que sí tienen en cuenta otras variables clínicas y analíticas¹². En la **tabla 2** se presenta la última clasificación TNM (8ª edición)¹³.

Cabe mencionar una clasificación especial, utilizada en el pCCA para determinar la extensión proximal sobre el árbol biliar: la clasificación de Bismuth-Corlette (Figura 2)¹⁴. Proporciona la primera evaluación preoperatoria de la reseccabilidad quirúrgica, así como la magnitud de la resección que será necesaria abarcar. No obstante, no aporta información sobre la invasión vascular y la presencia de metástasis, por lo que la decisión de la cirugía no puede ser basada únicamente en ella⁷. De hecho, los estudios afirman que esta clasificación tiene una baja precisión en la evaluación preoperatoria y carece de valor pronóstico¹⁵.

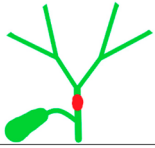
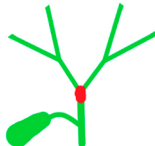
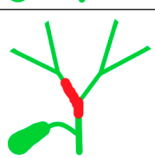
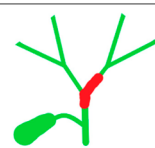
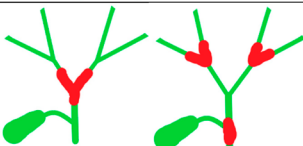
Tipo		
I		Por debajo de la confluencia de los conductos hepáticos izquierdo y derecho
II		Alcanza la confluencia, pero no afecta los conductos hepáticos izquierdo o derecho
IIIa		Afecta al conducto hepático común y el conducto hepático derecho
IIIb		Afecta al conducto hepático común y al conducto hepático izquierdo
IV		Afectación de la confluencia y de los conductos hepáticos derecho e izquierdo; afectación segmentaria intrahepática bilateral o multicéntrica.

Figura 2

Clasificación de Bismuth-Corlette de tumores pCCA¹⁴. pCCA: Colangiocarcinoma perihiliar.

Tratamiento

La resección quirúrgica es la única opción potencialmente curativa, sin embargo un alto porcentaje de pacientes presenta etapas avanzadas de la enfermedad al diagnóstico (70-85%), cuando el tumor ya es irresecable y la única opción disponible es el tratamiento paliativo^{2,16}. Por otro lado, actualmente están en marcha varios ensayos clínicos basados en inmunoterapia y terapia dirigida, basada

en que cada tipo de CCA tiene un perfil genético diferente, de los que se esperan resultados prometedores.

Cirugía

La mayoría de pacientes con iCCA presentan tumores grandes e irresecables. En tumores de alto riesgo, es decir, tumores multicéntricos, con CA19.9 elevado o sospecha de afectación vascular o peritoneal, se recomienda una laparoscopia diagnóstica que puede detectar enfermedad metastásica oculta, no objetivada en pruebas de imagen^{4,17}.

El objetivo de la cirugía es la resección completa con márgenes libres (R0) y un remanente hepático adecuado. La resección con márgenes afectados (R1) se asocia con mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia^{2,4}. La afectación de ganglios linfáticos tiene un valor pronóstico clave. De hecho la mediana de supervivencia de pacientes sometidos a cirugía con ganglios afectados es similar a aquellos que reciben solo quimioterapia, lo cual sugiere el escaso beneficio de la resección quirúrgica en estos pacientes¹⁸.

En los pCCA y dCCA la cirugía también es la única opción curativa. Al igual que en el iCCA la laparoscopia de estadificación puede ayudar a descubrir enfermedad metastásica. Dependiendo de la extensión del tumor, la cirugía del pCCA puede incluir una resección de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos afectados, el hígado ipsilateral asociado, la vesícula biliar y los ganglios linfáticos regionales. En el dCCA la cirugía realizada es una duodenopancreatectomía cefálica de Whipple^{2,4}.

Tradicionalmente los tumores avanzados con afectación bilateral de los conductos hepáticos (Bismuth IV) se han considerado irresecables. Sin embargo, el avance de las técnicas quirúrgicas ha permitido una mejora de la supervivencia en estos pacientes cuando se someten a cirugía. La reconstrucción de vena porta y arteria hepática se realiza con más frecuencia, sin embargo, su afectación de más de 180° se asocia con mal pronóstico y el mínimo beneficio de la cirugía no supera el riesgo quirúrgico¹⁹.

La obstrucción biliar preoperatoria se relaciona con mayor tasa de disfunción hepática, colangitis y mortalidad. Por ello se prefiere una descompresión biliar preoperatoria mediante CPRE o colangiografía transhepática percutánea²⁰.

El consenso actual es que se requiere drenaje biliar preoperatorio en casos de colangitis concomitante, necesidad

	dCCA	pCCA	iCCA
Tumor primario (T)			
TX	No puede evaluarse el tumor primario	No puede evaluarse el tumor primario	No puede evaluarse el tumor primario
TO	N/A	Sin evidencia de tumor primario	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ/displasia de alto grado	Carcinoma in situ/displasia de alto grado	Carcinoma in situ (tumor intraductal)
T1	El tumor invade la pared de la vía biliar con profundidad <5mm	Tumor confinado a la vía biliar, con extensión hasta la capa muscular o tejido fibroso	-
T1a	-	-	Tumor solitario ≤ 5 cm sin invasión vascular
T1b	-	-	Tumor solitario >5 cm sin invasión vascular
T2	El tumor invade la pared de la vía biliar con una profundidad de 5-12 mm	El tumor invade más allá de la pared del conducto biliar al tejido adiposo circundante o invade el parénquima hepático adyacente	Tumor solitario con invasión vascular intrahepática o tumores múltiples (con o sin invasión vascular)
T2a	-	El tumor invade más allá de la pared del conducto biliar al tejido adiposo circundante	-
T2b	-	El tumor invade el parénquima hepático adyacente	-
T3	El tumor invade la pared de la vía biliar con una profundidad >12 mm	El tumor invade unilateralmente una rama de la vena porta o arteria hepática	El tumor perfora el peritoneo visceral
T4	El tumor afecta al tronco celiaco, la arteria mesentérica superior y/o la arteria hepática común	El tumor invade la vena porta principal, sus ramas bilateralmente, la arteria hepática común; o conductos biliares unilaterales de segundo orden con afectación de la vena porta contralateral o de la arteria hepática	El tumor invade estructuras extrahepáticas por invasión directa.
Ganglios linfáticos regionales (N)			
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
NO	No afectación de ganglios linfáticos regionales	No afectación de ganglios linfáticos regionales	No afectación de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis de 4 o más ganglios linfáticos regionales	Metástasis de 4 o más ganglios linfáticos regionales	-
Metástasis a distancia (M)			
M0	No metástasis a distancia	No metástasis a distancia	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia

Tabla 2

Clasificación TNM CCA¹³. CCA: colangiocarcinoma. iCCA: colangiocarcinoma intrahepático. pCCA: colangiocarcinoma perihiliar. dCCA: colangiocarcinoma distal.

de terapia neoadyuvante, desnutrición, insuficiencia hepática o renal y necesidad de embolización de la vena porta⁶. Cuando la ictericia es la única indicación, la necesidad de descompresión sigue siendo un tema de debate²¹.

En aquellos casos en los que se prevea que tras la resección el remanente hepático será inferior al 25-30%, dado el alto riesgo de fallo hepático posoperatorio se puede realizar una embolización de la vena porta ipsilateral para producir una hipertrofia del futuro remanente hepático²⁰,

	dCCA	pCCA	iCCA
Estadios pronósticos			
0	Tis, NO, MO	Tis, NO, MO	Tis, NO, MO
I	T1, NO, MO	T1, NO, MO	-
Ia	-	-	T1a, NO, MO
Ib	-	-	T1b, NO, MO
II	T1, NO, MO	T2a-b, NO, MO	-
Ila	T1N1/T2N0, MO	-	-
Ilb	T2N1/T3N0/T3N1, M	-	-
IIla	T1-3, N2 MO	T3, NO, MO	T3, NO, MO
IIlb	T4, cualquier N, MO	T4, NO, MO	T4, cualquier N, MO / cualquier T, N1, MO
IIlc	-	Cualquier T, N1, MO	-
IV	-	-	-
IVa	-	Cualquier T, cualquier N, M1	-
IVb	-	Cualquier T, Cualquier N, M1	-

Tabla 2

Clasificación TNM CCA¹³. CCA: colangiocarcinoma. iCCA: colangiocarcinoma intrahepático. pCCA: colangiocarcinoma perihiliar. dCCA: colangiocarcinoma distal.

o, como veremos posteriormente, plantear un trasplante hepático (TH).

Terapia locorregional

La terapia locorregional es una opción a considerar en pacientes con iCCA, no subsidiarios de cirugía²².

Las opciones de terapia locorregional incluyen la ablación por microondas o radiofrecuencia, radioembolización transarterial (TARE) con itrio-90, quimioembolización transarterial hepática (TACE) e infusión intraarterial hepática. TARE es el enfoque más desarrollado, aunque con poca evidencia⁴. La terapia local mediante radiación de haz externo y la braquiterapia de altas dosis guiada por TC también son opciones disponibles^{22,23}.

La falta de estudios controlados y aleatorizados hace que sea difícil establecer conclusiones firmes sobre la eficacia de los diferentes tratamientos; por ellos, se necesitan ensayos aleatorios adicionales para determinar el tratamiento óptimo para el CCA irresecable^{22,24}.

Quimioterapia

La terapia neoadyuvante puede estar indicada, con mayor evidencia en CCA irresecable o limitrofe, para lograr disminuir el estadio tumoral de neoplasias inicialmente irresecables y aumentar la probabilidad de resección R0. Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre la tasa de éxito de la reseabilidad después del tratamiento neoadyuvante, y los resultados varían ampliamente²⁵.

Dados los datos subóptimos de supervivencia tras la cirugía y el alto grado de recurrencia, las guías recomiendan 6 meses de tratamiento con capecitabina como quimioterapia adyuvante tras la resección^{21,26}.

En pacientes con CCA en estadio avanzado no subsidiarios de resección o terapias locales, la quimioterapia con cisplatino y gemcitabina como primera línea es una opción como tratamiento paliativo²⁷. Los datos de seguridad y viabilidad respaldan su uso en pacientes con un buen performance status con ictericia que tienen obstrucción biliar refractaria debido a enfermedad endoluminal²⁸.

Después de la progresión con quimioterapia de primera línea, se puede utilizar FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino) como quimioterapia de segunda línea²⁹.

Trasplante hepático

En la actualidad, aunque en las guías se recoge el TH como una opción terapéutica en el CCA, lo cierto es que aún es un tema controvertido, debido a la poca evidencia publicada en cuanto a la supervivencia, por un lado, y a la escasez de donantes, por otro. Todo ello conlleva que se plantee en casos seleccionados, y sea discutido en los comités de trasplante de forma individualizada³⁰.

Como ya se ha dicho en apartados anteriores, el tratamiento más adecuado del CCA es la resección completa del tumor (asociado o no a terapia sistémica), por lo que, cuando esta opción no es factible, la supervivencia a corto plazo se ve fuertemente limitada. En este contexto surge el TH como opción terapéutica, dado que permitiría resecciones completas, que de otra manera serían inviábiles³¹. Además, en estudios donde se analiza el riesgo de recurrencia y supervivencia en caso de TH con CCA incidental en el explante de pequeño tamaño (< 2 cm), se objetivan cifras similares a pacientes sometidos a trasplante por HCC³².

Colangiocarcinoma hiliar

Hasta el año 2000 los resultados publicados eran desalentadores, con supervivencias en torno al 20% a los 5 años³³, considerando, consecuentemente, al CCA una contraindicación para el trasplante. Posteriormente, tras el desarrollo del protocolo de la clínica Mayo³⁴, consistente en tratamiento neoadyuvante con radioterapia externa (4.500 cGy), quimioterapia con 5-fluorouracilo (500 mg/m²) durante 3 días y radioterapia interna (2.000-3.000 cGy), siguiendo con capecitabina hasta el trasplante, con laparotomía exploradora tras 2 meses de la radioterapia sin evidencia de diseminación metastásica, se publicaron varios estudios donde mejoraban las tasas de supervivencia y recurrencia tumoral en colangiocarcinoma hiliar. Así, en los resultados publicados con dicho protocolo en el año 2006, de los 106 pacientes incluidos inicialmente, 94 se realizaron una laparotomía exploradora (11 pacientes fueron excluidos por diseminación peritoneal antes de completar la terapia neoadyuvante), y de éstos, en 18 hubo diseminación en la misma, lo que contraindicaba el trasplante. De los 65 trasplantados, la supervivencia a los 5 años fue del 76%, con recurrencia en el 17%³⁵. En estudios publicados posteriormente con mayor tamaño muestral, la supervivencia fue del 65% a los 5 años³⁶. De hecho, el

protocolo de la clínica Mayo se ha convertido en el standard of care para el TH en paciente con pCCA³⁷. También, Sudan et al, publicaron buenos resultados en cuanto a supervivencia tras 7,5 años de seguimiento (45%) en pCCA irreseccable, con un protocolo basado en braquiterapia y 5-fluorouracilo previo al trasplante³⁸.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con quimioterapia neoadyuvante, existe aún controversia sobre su uso previo al trasplante. De hecho, en un estudio publicado en 2016 por Mantel et al, demostraron la importancia de la selección de pacientes antes del trasplante en lugar del tratamiento neoadyuvante universal, obteniendo resultados similares en cuanto a supervivencia³⁹; sin embargo, estos resultados no se confirmaron posteriormente⁴⁰ de tal manera que, al comparar ambas estrategias, la supervivencia a 5 años fue superior en el grupo de quimioterapia neoadyuvante (64%) con respecto al grupo en el que se realizó únicamente TH (18%).

En otros estudios más recientes quisieron conocer posibles factores de riesgo de recurrencia, ya que la causa más común de muerte después del TH en pacientes con CCA es la recurrencia del tumor, lo que además se ve reforzado con la necesidad de inmunosupresión post-TH⁴¹. Así, en el estudio realizado por Darwish et al⁴², donde se incluyeron pacientes con pCCA en etapa temprana después de quimiorradioterapia neoadyuvante, se objetivó una tasa de recurrencia post-trasplante del 20% a los 23 meses de media; además, tras valorar posibles factores de riesgo de la misma, únicamente el CA 19.9 elevado (≥ 500 U/ml) (HR 1,8; $p = 0,01$), tumor residual en el explante (HR 9,8; $p < 0,001$) e infiltración de la vena porta (HR 3,3; $p = 0,007$) mostraron asociación de riesgo en el análisis multivariante (CEP, edad, antecedente de colecistectomía y el tiempo en lista de espera no fueron predictores independientes).

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico (NCT02232932), que evalúa la supervivencia a 5 años de la terapia neoadyuvante + TH frente a la resección del conducto biliar hepático y extrahepático para el pCCA "reseccable".

Inclusión en lista de trasplante hepático

Para incluir a un paciente con pCCA en lista de trasplante hepático como excepción al MELD, éste debe ser irreseccable, bien porque se trate de un tumor localmente avanzado con invasión vascular y/o biliar extensa que impida la resección completa, o porque presente una reserva funcional hepática limitada, debido a una enfermedad hepática subyacente.

Además, el tumor debe ser único y menor de 3 cm de diámetro, sin evidencia de metástasis intra o extrahepática. Estos pacientes deben ser tratados con terapia neoadyuvante en un centro con protocolo aprobado previo a su inclusión, de acuerdo con los protocolos comentados previamente⁴³.

Otra opción a tener en cuenta, es el trasplante de donante vivo, que resultaría una oportunidad para el paciente, dadas las limitaciones de su inclusión en lista y la escasez de donantes^{41,44}.

Colangiocarcinoma intrahepático

Los estudios iniciales que evaluaron el trasplante hepático en el iCCA estaban basados en hallazgos casuales en el explante hepático en pacientes que se trasplantaban por otro motivo, ya que, históricamente, el iCCA y el HCC-iCCA se ha considerado una contraindicación para el mismo. Así, Sapisochin et al⁴⁵ compararon de forma retrospectiva la supervivencia a 1,3 y 5 años tras trasplante hepático, con 93 %, 84 % y 65 % en el grupo de iCCA menor de 2 cm versus 79 %, 50 % y 45 % en el grupo de iCCA mayor de 2 cm, respectivamente ($p = 0,02$). Posteriormente, basados en estos resultados preliminares, en otro estudio publicado en 2018⁴⁶ se evaluaron los resultados post-TH en pacientes que, de forma retrospectiva, inicialmente habían sido diagnosticados de HCC y posteriormente se objetivó que tenían ICC o HCC-CCA en el explante. Se incluyeron 618 pacientes, de los que 44 presentaron CCA. La supervivencia global a 1 y 5 años para el CCA menor de 2 cm frente al HCC que cumplía criterios de Milán fue del 63,6 % frente al 90,0 % y del 63,6 % frente al 70,3 %, respectivamente ($p = 0,25$). La recurrencia global fue del 33,3 % para el CCA menor de 2 cm frente al 11 % para el HCC.

En cuanto al iCCA avanzado (mayor de 2 cm), algunos autores quisieron demostrar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante basándose en los resultados del pCCA. Así, en el estudio realizado por Lunsford et al⁴⁷, los pacientes fueron tratados con quimioterapia basada en gemcitabina, como gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-capecitabina, con un mínimo de 6 meses de respuesta radiológica o estabilidad, previo a su inclusión en lista. El tamaño muestral fue pequeño, de 12 pacientes, siendo la supervivencia global del 100 % al año, 83,3 % a los 3 años y 83,3 % a los 5 años, con una supervivencia libre de recurrencia del 50 % (IC 95 % 11,1-80,4) a los 1, 3, y 5 años. Otros estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral son necesarios para la valoración del trasplante en estos pacientes.

Así, y a diferencia del pCCA, el iCCA no se considera actualmente una excepción al MELD⁴³, y no existe un protocolo de actuación estandarizado.

Terapias dirigidas e inmunoterapia

Cada tipo de CCA tiene un perfil genético diferente. En el momento actual existe muchos ensayos clínicos en marcha que evalúan diferentes agentes en diferentes líneas de tratamiento basados en el perfil genético del tumor. Los iCCA pueden presentar mutaciones de IDH1 e IDH2, que codifican la enzima isocitrato deshidrogenasa. También pueden portar alteraciones genéticas en los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), mutaciones BAP1 y otras. Existen resultados prometedores en ensayos clínicos que evalúan la respuesta a inhibidores IDH y FGFR en CCA^{2,4}. Es el caso del ivosedinib (inhibidor de la IDH1 mutada) que fue capaz de incrementar significativamente la supervivencia libre de progresión comparado con placebo⁴⁸. Por su parte, Pemigatinib (un inhibidor selectivo de FGFR1-3) recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de adultos con CCA previamente tratado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico con fusiones o reordenamientos del gen FGFR2⁴⁹. Otros inhibidores de FGFR2 bajo investigación en ensayos clínicos en curso incluyen derazantinib y futibatinib. Igualmente, se ha estudiado la eficacia de la combinación de dabrafenib (inhibidor BRAF) y trametinib (inhibidor MEK) en CCA con mutaciones BRAFV600E con resultados prometedores⁵⁰. Un anticuerpo HER2, zanidatamab ha arrojado tasas de respuesta alentadoras⁵¹.

Por último se están llevando a cabo otros ensayos clínicos con inhibidores check-point como pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab con una eficacia modesta por el momento⁴.

Como conclusión, el CCA en un grupo heterogéneo de tumores cuyo abordaje supone al día de hoy un gran desafío, dado que se sigue diagnosticando en estadios muy avanzados de la enfermedad y la pobre respuesta a los tratamientos disponibles. Nuevos estudios sobre las herramientas diagnósticas y terapéuticas son necesarios para mejorar el pronóstico de estas neoplasias.

Bibliografía

1. Vij M, Puri Y, Rammohan A, G G, Rajalingam R, Kaliamoorthy I, et al. Pathological, molecular, and clinical characteristics of cholangiocarcinoma: A comprehensive review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2022 Mar 15;14(3):607–27.
2. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Carpino G, Boulter L, Gaudio E, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020.
3. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duengngai K, Kiatsopit N, Pairojkul C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2014 May;21(5):301–8.
4. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 Dec 9;7(1):65.
5. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver International*. 2019 May 24;39(S1):19–31.
6. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. 2019 Jul;71(1):104–14.
7. Banales JM et al., Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(5):261–80.
8. Mantripragada S, Chawla A. Current Problems in Diagnostic Radiology Cholangiocarcinoma : Part 1 , Pathological and Morphological Subtypes , Spectrum of Imaging Appearances , Prognostic Factors and Staging. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2022;51(3):351–61.
9. Aveson VG, Ilagan CH, Chou JF, Gönen M, Balachandran VP, Drebin JA, et al. Association between biopsy method and development of peritoneal metastases in perihilar cholangiocarcinoma. *HPB*. 2021 Nov 16;
10. Wang JK, Hu HJ, Shrestha A, Ma WJ, Yang Q, Liu F, et al. Can preoperative and postoperative CA19-9 levels predict survival and early recurrence in patients with resectable hilar cholangiocarcinoma? *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):45335–44.
11. Amin M.B., Edge S. SB. *AJCC cancer staging manual*. Springer. 2010;7:97–100.
12. Chaiteerakij R, Harmsen WS, Marrero CR, Aboelsoud MM, Ndzenge A, Kaiya J, et al. A New Clinically Based Staging System for Perihilar Cholangiocarcinoma. *American Journal of Gastroenterology*. 2014 Dec;109(12):1881–90.
13. Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver International*. 2019;39(S1):98–107.
14. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1975 Feb;140(2):170–8.
15. Paul A, Kaiser GM, Molmenti EP, Schroeder T, Vernadakis S, Oezcelik A, et al. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am Surg*. 2011 Dec;77(12):1695–9.
16. Squires MH, Cloyd JM, Dillhoff M, Schmidt C, Pawlik TM. Challenges of surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Jul 3;12(7):671–81.
17. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015 Aug;17(8):669–80.
18. Kizy S, Altman AM, Marmor S, Wirth K, Ching Hui JY, Tuttle TM, et al. Surgical resection of lymph node positive intrahepatic cholangiocarcinoma may not improve survival. *HPB (Oxford)*. 2019 Feb;21(2):235–41.
19. Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018 Jun;105(7):829–38.
20. Sapisochin G, Ivanics T, Subramanian V, Doyle M, Heimbach JK, Hong JC. Multidisciplinary treatment for hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review of the general principles. *International Journal of Surgery*. 2020;82:77–81.
21. Manzia TM, Parente A, Lenci I, Sensi B, Milana M, Gazia C, et al. Moving forward in the treatment of cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2021 Dec;13(12):1939–55.

22. Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A, Benzing C, Haber P, Fehrenbach U, et al. Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma—A Multidisciplinary Approach. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 12;14(2):362.
23. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016 Feb;34(5):460–8.
24. Wacker F, Dewald C. Local and locoregional treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiologe*. 2022 Mar;62(3):247–52.
25. Akateh C, Ejaz AM, Pawlik TM, Cloyd JM. Neoadjuvant treatment strategies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2020 Oct 27;12(10):693–708.
26. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Apr 20;37(12):1015–27.
27. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(14):1273–81.
28. Lamarca A, Benafif S, Ross P, Bridgewater J, Valle JW. Cisplatin and gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer (ABC) and persistent jaundice despite optimal stenting: Effective intervention in patients with luminal disease. *European Journal of Cancer*. 2015 Sep;51(13):1694–703.
29. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2021 May 1;22(5):690–701.
30. Mata M De, Universitario H, Sofia R, Ciberehd CI. TRASPLANTE HEPÁTICO. 2016;39:494–509.
31. Robles Campos R, Marín C, Ramírez P, Bueno FS, Parrilla P. Indicaciones controvertidas de trasplante hepático: Tumores primarios distintos del hepatocarcinoma y metástasis hepáticas. *Medicina Clinica Monografias*. 2007;8(2):8–15.
32. Sapisochin G, de Lope CR, Gastaca M, de Urbina JO, López-Andujar R, Palacios F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Ann Surg [Internet]*. 2014 [cited 2022 Apr 19];259(5):944–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24441817/>
33. Eslam M, Sanyal AJ GJICPanel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.
34. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, et al. Prolonged Disease-Free Survival After Orthotopic Liver Transplantation Plus Adjuvant Chemoirradiation for Cholangiocarcinoma. 2000;
35. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2006;82(12):1703–7.
36. Murad SD, Kim WR, Harnois DM, David D, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. 2012;143(1):1–26.
37. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver Transplantation with Neoadjuvant Chemoradiation is More Effective than Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. 2005;242(3):451–61.
38. Sudan D, Deroover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B, Mccashland T, et al. Radiochemotherapy and Transplantation Allow Long-Term Survival For Nonresectable Hilar Cholangiocarcinoma. *American Journal of Transplantation*. 2002;2:774–9.
39. Mantel HTJ, Westerkamp AC, Adam R, Bennet WF, Seehofer D, Settmacher U, et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One [Internet]*. 2016 Jun 1;11(6).
40. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC, Doyle MB, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg [Internet]*. 2018 May 1;267(5):797–805.

41. Sapisochin G, Javle M, Lerut J, Ohtsuka M, Ghobrial M, Hibi T, et al. Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma and Mixed Hepatocellular Cholangiocarcinoma: Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation [Internet]*. 2020;104(6):1125–30.

42. Darwish Murad S, Ray Kim W, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA, et al. Predictors of Pretransplant Dropout and Posttransplant Recurrence in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma. 2012;

43. Twohig P, Peeraphatdit TB, Mukherjee S. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Surg [Internet]*. 2022 Jan 27;14(1):1–11.

44. Zamora-Valdes D, Heimbach JK. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am [Internet]*. 2018 Jun 1;47(2):267–80.

45. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*. 2016 Oct 1;64(4):1178–88.

46. Lee DD, Croome KP, Musto KR, Melendez J, Tranesh G, Nakhleh R, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Transpl [Internet]*. 2018 May 1;24(5):634–44.

47. Lunsford KE, Javle M, Heyne K, Shroff RT, Abdel-Wahab R, Gupta N, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018 May;3(5):337–48.

48. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2020 Jun 1;21(6):796–807. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)

49. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2020 May 1;21(5):671–84. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1)

50. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2020 Sep 1;21(9):1234–43. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1)

51. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2021 Sep 1;22(9):1290–300. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3)