

Actualización del manejo clínico del colangiocarcinoma intrahepático Parte I: epidemiología, clasificación y diagnóstico

Alexandre Sauré Maritano¹, Carlos Mandiola Bunster¹, Deycies Gaete Letelier¹

Clinical management update of intrahepatic cholangiocarcinoma Part I: epidemiology, classification, and diagnosis

Intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC) is a primary tumor originating in the bile ducts, classified into intrahepatic, perihilar (Klatskin tumor), and distal types, each presenting different epidemiology, biology, and prognosis. It is challenging to manage, with a grim prognosis due to late diagnosis. IHCC represents 10-20% of primary liver cancers, with a global annual incidence of 0.3-6 per 100,000 inhabitants and significant geographical variations, being more prevalent in Southeast Asia. An increase in incidence has been observed over the past 2 to 3 decades. It affects more men and is rare in individuals under 40 years old, except in cases of Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). The main risk factors are related to chronic inflammation of the bile ducts and include PSC, primary biliary lithiasis, congenital cysts of the biliary system, and hepatitis B and C infections, among others. IHCC is generally an adenocarcinoma with different growth patterns and histology. In the early stages, it is usually asymptomatic. The most common symptoms in advanced stages are abdominal pain, weight loss, and hepatomegaly. Ultrasound, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and PET-CT are used for diagnosis, with CT and MRI preferred to assess resectability and lymph node involvement. Tumor markers such as CA 19-9 and CEA aid in diagnostic support, although with low sensitivity.

Keywords: cholangiocarcinoma; bile duct neoplasms; liver neoplasms.

Resumen

El colangiocarcinoma intrahepático (CCIH) es un tumor primario que se origina en los ductos biliares, clasificado en intrahepático, perihiliar (tumor de Klatskin) y distal, presentando cada uno diferente epidemiología, biología y pronóstico. Es de difícil manejo, con pronóstico sombrío dado su diagnóstico tardío. El CCIH representa el 10-20% de los cánceres hepáticos primarios, con una incidencia anual mundial de 0,3-6 por 100,000 habitantes y variaciones geográficas significativas, siendo más prevalente en el sudeste asiático. Se ha visto un aumento en la incidencia en las últimas 2 a 3 décadas. Afecta más a hombres y es raro en menores de 40 años, excepto en casos de Colangitis Esclerosante Primaria (CEP). Sus principales factores de riesgos se relacionan con inflamación crónica de las vías biliares e incluyen; CEP, litiasis biliar primaria, quistes congénitos del sistema biliar, infecciones por virus de hepatitis B y C, entre otros. El CCIH es generalmente un adenocarcinoma con diferentes patrones de crecimiento e histología. En etapas tempranas suele ser asintomático. Los síntomas más comunes en etapas avanzadas son dolor abdominal, pérdida de peso y hepatomegalia. La ecografía, tomografía computada (TC), resonancia magnética (RM) y PET-CT son utilizadas en diagnóstico, con TC y RM siendo preferidas para evaluar resecabilidad y compromiso linfonodal. Marcadores tumorales como CA 19-9 y CEA ayudan en el apoyo diagnóstico, aunque con baja sensibilidad.

Palabras clave: colangiocarcinoma; neoplasia de ductos biliares; neoplasia del hígado.

¹Universidad de Chile-Hospital Clínico. Santiago, Chile.

Recibido el 2024-08-04 y aceptado para publicación el 2024-09-09

Correspondencia a:

Dr. Alexandre Sauré Maritano
asaurem@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

El colangiocarcinoma (CC) corresponde a un grupo heterogéneo de adenocarcinomas de los ductos biliares, excluyendo la ampolla de Vater y la vesícula biliar. Puede surgir de células epiteliales biliares de la superficie (colangiocitos), de las glándulas peribiliares, y, posiblemente, también de células progenitoras, o incluso de hepatocitos maduros. Anatómicamente, se clasifican en; *Intrahepáticos* (10-20%), originados desde los ductos biliares de segundo orden hacia la periferia del parénquima hepático, *Perihiliares* o tumor de Klatskin (50-60%), si comprometen el conducto hepático derecho y/o izquierdo, o, su confluencia, y en *Distales* (20-30%), ubicados en el conducto biliar común distal al cístico y excluyendo la ampolla de Vater¹⁻⁶ (Figura 1). Cada uno de estos subtipos presenta una epidemiología, biología tumoral y pronóstico distintivo, lo que implica un enfrentamiento diferente. En este artículo, se revisarán tales aspectos del colangiocarcinoma intrahepático (CCIH).

El pronóstico de los pacientes con CCIH es ominoso, dado principalmente por el estado de irresecabilidad al momento del diagnóstico, en cuyo caso la mediana de sobrevida es de 6 a 9 meses. En los casos de resección completa, se espera una sobrevida a 5 años entre 20 y 39% según diferentes series reportadas⁷.

El objeto de esta revisión de la literatura es ofrecer una visión general actualizada de la evidencia disponible para el enfoque multidisciplinario del estudio y tratamiento del CCIH.

Materiales y Métodos

Se realiza una búsqueda de la literatura través en la base de datos PUBMED, en inglés, incluyendo; metanálisis, artículos de revisión y revisiones sistemáticas, publicadas en los últimos 10 años, con la palabra “intrahepatic colangiocarcinoma” en el título o en el abstract; seleccionamos 18 artículos que se utilizan en la revisión.

Epidemiología

El CCIH representa el 3% de las neoplasias malignas gastrointestinales, siendo el segundo en frecuencia de los cánceres primarios hepáticos (10-20%), después del carcinoma hepatocelular⁸.

La incidencia anual del CC a nivel mundial es de 0,3-6/100.000 habitantes, con una distribución

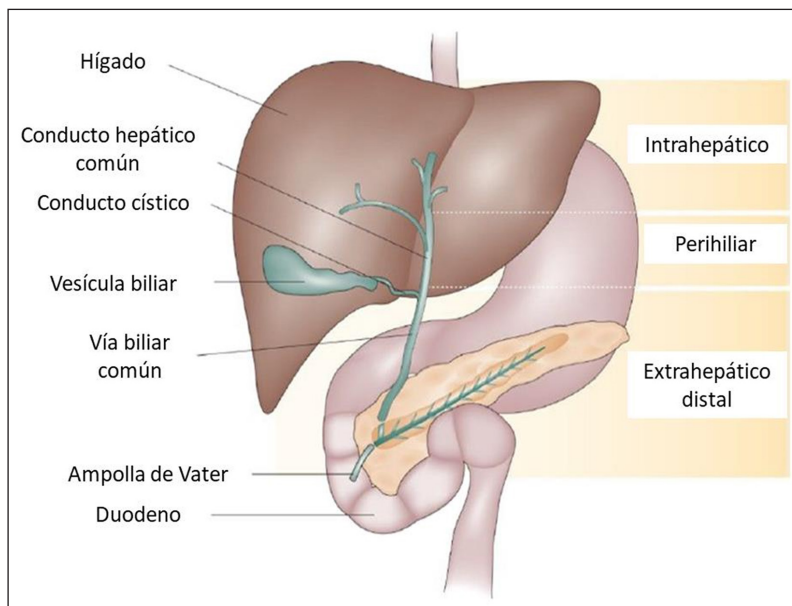


Figura 1. Tipos de colangiocarcinoma. Adaptado de Blechacz, B., et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. 8(9): p. 512-22.

geográfica heterogénea. Los países más afectados se encuentran en el sureste del Asia, con incidencias anuales entre 0,1-71/100.000 habitantes según la región. Por otro lado, en Europa las tasas de incidencia varían entre 0,4 a 1,8/100.000 y en EE. UU. desde 0,6 a 1/100.000 habitantes. Múltiples estudios han evidenciado un aumento de la incidencia del CCIH, mientras que la de los perihiliares y distales ha disminuido o se ha estabilizado en las últimas 2 a 3 décadas en países como Australia, Japón, EE. UU., Inglaterra y Europa^{6,9,10}. La etnia hispanoamericana tiene mayor incidencia (1,22/100.000) comparado con otras; los afroamericanos muestran la menor tasa con 0,3/100.000 casos nuevos anuales⁸.

El CCIH afecta más a hombres que a mujeres a razón de 1:1,2-1,5. La media de edad al diagnóstico en países occidentales es 65 años, siendo infrecuente su presentación en menores de 40 años excepto en pacientes con Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)^{8,10}.

Factores de riesgo de CCIH

La mayoría de los factores de riesgos para el desarrollo del CC están relacionados con inflamación e irritación crónica de los ductos biliares, algunos factores están bien establecidos para los intra o los

Tabla 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de Colangiocarcinoma Intra y Extrahepático identificados en los estudios primarios revisados

Factor de riesgo ¹²	Colangiocarcinoma intrahepático		Colangiocarcinoma extrahepático	
	Estudios	OR [IC 95%]	Estudios	OR [IC 95%]
Quiste de colédoco	7	26,71 [15,80 – 45,16]	4	34,94 [24,36 – 50,12]
Coledocolitiasis	6	10,08 [5,5 – 18,49]	5	18,58 [11,07 – 31,18]
Cirrosis	14	15,32 [9,33 – 25,25]	8	3,82 [2,58 – 5,65]
Colelitiasis	7	3,38 [1,93 – 5,92]	5	5,92 [3,09 – 11,32]
VHB	18	4,57 [3,43 – 6,09]	10	2,11 [1,64 – 2,73]
VHC	15	4,28 [2,98 – 6,16]	8	1,98 [1,33 – 2,94]
Alcohol	15	3,15 [2,24 – 4,41]	11	1,75 [1,20 – 2,55]
Colecistolitiasis	4	1,75 [0,97 – 3,16]	3	2,94 [2,10 – 4,11]
Enfermedad inflamatoria intestinal	8	2,68 [1,79 – 4,01]	5	2,37 [1,34 – 4,22]
Diabetes Mellitus 2	12	1,73 [1,47 – 2,04]	6	1,50 [1,31 – 1,71]
Tabaco	12	1,25 [1,05 – 1,49]	10	1,69 [1,28 – 2,22]
Hipertensión arterial	8	1,10 [0,89 – 1,37]	6	1,21 [0,77 – 1,90]
Obesidad	7	1,14 [0,93 – 1,39]	7	1,20 [0,84 – 1,70]

Adaptado de Krasinskas AM. Cholangiocarcinoma. Surg Pathol Clin. 2018;11(2):403-429.

extrahepáticos (Tabla 1)². Existen factores identificados que predisponen a CCIH, muchos de los cuales tienen una distribución geográfica, y cerca del 40% de los pacientes no tienen ningún factor identificable⁸:

Tremátodos hepáticos

Los parásitos *Clonorchis Sinensis* y *Opisthorchis Viverrini* causan inflamación crónica de los ductos biliares (DB) predisponiendo al desarrollo del CCIH, el cual se estima en el 8 a 10% de los portadores de esta infección. Estos parásitos son endémicos del este de Asia, incluyendo Tailandia donde la incidencia de CCIH es tan alta como 100/100.000⁸.

Enfermedad del tracto biliar

- *Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)*: la inflamación crónica biliar subyacente resulta en proliferación de células progenitoras que fomentan la carcinogénesis. El CCIH se desarrolla hasta en el 5-10% de los pacientes con CEP, siendo la mitad de los casos pesquisados en los primeros dos años del diagnóstico. La presentación es más precoz, manifestándose entre los 30 y 50 años, después de una mediana de seguimiento de 4 años del diagnóstico de CEP^{8,11}.
- *Litiasis biliar primaria*: produce inflamación crónica de los DB con aumento del riesgo de cáncer.

En pacientes con hepaticolitiasis puede haber un 7% de CCIH. A su vez, en los segmentos hepáticos resecaados por CCIH se puede encontrar hepaticolitiasis, por ejemplo, en Taiwan en hasta un 70% de las biopsias⁸. La coledocolitiasis y la colelitiasis también son factores de riesgo importantes para desarrollar CCIH¹²

- *Trastornos congénitos del sistema biliar*: Enfermedad de Caroli, quistes del colédoco y Enfermedad poliquística hepática, confieren un riesgo de hasta un 15%, presentándose después de la segunda década de vida. La asociación de biliestasia, colangitis e inflamación crónica serían los promotores del riesgo aumentado⁸. En una revisión sistemática los quistes de colédoco son el principal factor de riesgo para CCIH (OR 26,71; IC95% 15,80-45,16)¹². Al resecaar el quiste se reduce el riesgo, pero no se elimina por completo¹¹.
- *Virus Hepatitis*: múltiples estudios en Europa y Asia demostraron una posible relación entre Virus Hepatitis C (VHC) y Virus Hepatitis B (VHB) con CCIH⁸. Una revisión sistemática de 18 estudios casos-control mostró un riesgo significativamente alto de CCIH en infección por VHB (OR 4,57; IC95% 3,43-6,09), siendo mayor en los países orientales. La infección por VHB confiere mayor predisposición de desarrollar CCIH que CCEH (OR 4,57 vs 2,11)¹³.

Síndrome Metabólico: Alto riesgo de CCIH en diabéticos (OR 1,73; IC95% 1,47-2,04)^{4,12}. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) ha mostrado ser un factor independiente de desarrollo de CCIH, especialmente en fibrosis hepática⁸.
Otros Factores de Riesgo: tabaquismo (OR 1,25; IC95% 1,05-1,49), alcohol (OR 3,15; IC95% 2,24-4,41), y, Enfermedad Inflamatoria Intestinal OR 2,68 (IC95% 1,79-4,01)¹².
Cirrosis hepática: factor común para CHC y CCIH, es un predictor fuerte de desarrollo de CCIH (OR 15,32; IC95% 9,33-25,15). El tumor combinado CHC y CC representa menos del 1% de los cánceres hepáticos^{8,12}.

Patología

El CCIH es un adenocarcinoma con diferenciación biliar que surge en cualquier segmento del árbol intrahepático, desde ductulos periportales periféricos y pequeños DB portales hasta los conductos segmentarios perihiliares; también puede surgir de glándulas peribiliares intrahepáticas (GPB), células madre/progenitoras hepáticas y otras células⁴.
Se clasifica según su patrón macroscópico, sus características histológicas, y/o las células de las que se origina (Tabla 2). Tomados en conjunto, estos criterios de clasificación se corresponden con un perfil de características clínicas y factores de riesgos².
Según su aspecto macroscópico, el Grupo Japonés de Estudio del Cáncer del Hígado, subdivide a

los CCIH en; (I) *Formador de masa*; (II) *Periductal Infiltrante*; (III) *Crecimiento intraductal*; y, (IV) *Crecimiento mixto*, sus características se describen en la Tabla 3^{2,4}. El patrón de crecimiento se relaciona con el sitio de origen en el árbol biliar, y, adicionalmente, el CCIH puede estar asociado con una neoplasia papilar intraductal de un ducto biliar (IPNB) no invasiva, extendiéndose intraductalmente en forma superficial rodeado por epitelio de ducto biliar. Cada patrón presenta características y biología diferente, con resultados pronósticos variables, así, los FM sin invasión hilar tras la resección quirúrgica tienen peor resultado que los PI, con sobrevida a 5 años de 41,2% y 85,7%, respectivamente (p = 0,032)⁴.

Tabla 2. Clasificaciones del colangiocarcinoma intrahepático

Categoría	Subtipos
Patrón de crecimiento macroscópico	- Formador de masa (FM) - Periductal Infiltrante (PI) - Crecimiento Intraductal (CI) - Crecimiento Mixto (CM)
Características microscópicas	- Tipo ducto grande (tipo 1) - Tipo ducto pequeño (tipo 2)
Origen celular	- Células troncales del canal de Hering - Células troncales de las glándulas peribiliares

Adaptado de Krasinskas AM. Cholangiocarcinoma. Surg Pathol Clin. 2018;11(2):403-429.

Tabla 3. Clasificación por el aspecto macroscópico de crecimiento del CCIH, según el Grupo Japonés de Estudio del Cáncer del Hígado

	Formador de masa (FM)	Periductal infiltrante (PI)	Crecimiento intraductal (CI)	Crecimiento mixto (CM)
Frecuencia	65%	6%	4%	25
Morfología	Masa sólida, bien delimitados, de color blanco-grisáceo, no encapsulados, +/-polilobulados	Estenosis de ductos comprometidos. Dilatación proximal y colangitis	Lesión papilar en un DB dilatado	Formador de masa asociado a un periductal infiltrante
Origen árbol biliar	Dúctulos o pequeños DB portales	DB grandes de segundo orden o segmentarios intrahepáticos	DB grandes de segundo orden o segmentarios intrahepáticos	DB grandes de segundo orden o segmentarios intrahepáticos
Clínica		Ictericia, fibrosis biliar intrahepática y colangitis	Ictericia, fibrosis biliar intrahepática y colangitis	
Sobrevida 5 años en reseca	41,2%	85,7%		
Metástasis linfonodos	++	++	-	++

DB: Ductos biliares. Adaptada de los siguientes artículos; Krasinskas AM. Cholangiocarcinoma. Surg Pathol Clin. 2018;11(2):403-429, y Vijgen S, et al. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr. 2017;6(1):22-34.

En etapas avanzadas del CCIH, podrían desarrollarse múltiples metástasis intrahepáticas como nódulos de distintos tamaños, pudiendo coalescer en una sola masa, con linfonodos regionales y metástasis pulmonares^{4,9}. Por otro lado, los PI o CI pueden asociarse a ictericia, fibrosis biliar intrahepática y colangitis. El Mixto FM/PI muestran mayor riesgo de invasión de vena porta, compromiso linfonodal y márgenes positivos tras la resección, determinando un peor pronóstico, mientras que el CI presenta la menor tasa de compromiso linfonodal⁴.

Histología

Lo más frecuente es que el CCIH sea un adenocarcinoma bien diferenciado con grados variables de desmoplasia y, a menudo, con abundante estroma irregularmente distribuido (> 95%). El tumor habitualmente presenta un centro fibrótico con focos de calcificaciones o necrosis, junto a una zona periférica con mayor cantidad de células tumorales proliferativas, que infiltran el tejido circundante por compresión

y/o infiltración a lo largo de sinusoides con reemplazo de hepatocitos, quedando los tractos portales incluidos dentro de la masa tumoral. Desde etapas tempranas, es frecuente la invasión de vénulas portales, vasos linfáticos y nervios intrahepáticos. Otras variantes comprenden < 5% e incluyen, el carcinoma escamoso y adenoescamoso, mucinoso, en anillo de sello, de células claras, indiferenciado, linfoepitelial, mucoepidermoide y la variante sarcomatosa^{4,14}.

Se subclasifican en mucinosos (de ducto grande) versus mixtos-no mucinoso (de ducto pequeño), como se describe en la Tabla 4⁴. Otra clasificación los divide en convencional y no convencional. El primero, ocurre comúnmente en hígados sanos (> 85%), correspondiendo a un adenocarcinoma clásico con características biliares. El CCIH no convencional es aún materia de debate, pero a menudo se desarrolla en contexto de un DHC no biliar y cirrosis (> 55%), abarcando 5 diferentes variantes histológicas; (I) trabecular, simula HCC; (II) Hiliar, (III) Neoplasia intraductal de DB intrahepáticos (IPBN); (IV) Patrón de predominio “*malformación ductal en placa*”; y, (V) carcinoma colangioloelcular⁴.

Tabla 4. Clasificación histológica del colangiocarcinoma intrahepático y asociación con las características clinicopatológicas, inmunohistoquímicas y moleculares

	Tipo ducto grande (tipo 1)	Tipo ducto pequeño (tipo 2)
Localización	Perihiliar	Periférico
Condición de base	Enfermedad biliar crónica/hepatolitiasis	Enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, cirrosis
Lesión precursora	+ (BilIN, IPNB, ITPN)	- (ocasionalmente ITPN)
Características del Tumor	Pequeño Único	Ocasionalmente múltiples Gran tamaño
Crecimiento macroscópico	Variable (PI, CI, +/- FM)	Formador de masa
Forma de las células tumorales	Columnar	Cuboidal a columnar bajo
Producción de mucina	++	+/-
Morfología glandular	Glándulas grandes y ampliamente espaciadas (similar a la CCEH); pobremente diferenciado	Glándulas de túbulos pequeños, fusionadas o anastomosantes
Fibrosis tumoral	Difusa, desmoplástico	Central, esclerótica
Invasión perineural	++	-
Metástasis ILV/LN	++	+/-
Borde tumoral	Infiltrativo	Expansivo o “ <i>pushing</i> ”, +/- Infiltrativo
Inmunofenotipo	S100P, MUC1, EMA y EpCAM y TFF1	CD56 (NCAM), N-cadherin, CRP ANRX3, EpCAM y TACSTD2 y EMA apical
Alteraciones moleculares	Mutaciones KRAS, Traslocaciones FGFR2	Mutaciones IDH1/IDH2

Abreviaturas: BilIN, neoplasia biliar intraepitelial; IPNB, neoplasia papilar intraductal de ducto biliar; ITPN, neoplasia túbulo-papilar intraductal; PI, periductal infiltrante; CI, crecimiento intraductal; FM, formación de masa; CCEH, colangiocarcinoma extrahepático; ILV, invasión linfovascular; LN, linfonodo; NCAM, neural cell adhesion molecule; CRP, C-reactive protein; -, raro; +/-, infrecuente; +, frecuente. Adaptado de Vijgen S, et al. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr. 2017;6(1):22-34.

Lesiones precursoras

Estas se desarrollan en el contexto de enfermedades inflamatorias biliares crónicas, como hepaticolitis, CEP, infecciones por parásitos y enfermedades congénitas biliares, además, el BillN también se observa en VHC. Las lesiones precursoras pueden ser (I) una Neoplasia biliar intraepitelial plana o BillN; (II) IPBN (antiguamente denominado papilomatosis); y (III) Neoplasia intraductal tubulo-papilar (ITNB). Estas lesiones pueden ser vistas en DB largos intrahepáticos, hiliares y extrahepáticos, los BillN pueden observarse en glándulas peri-biliares⁴.

Presentación clínica

En etapas precoces son usualmente asintomáticos, diagnosticados como hallazgo incidental (hasta 30% en algunos estudios), pero los sintomáticos tienen una clínica inespecífica, con molestias abdominales vagas o malestar general, generando retraso en la detección del CCIH, con hasta un 54% de los tumores irresecables al diagnóstico^{7,14}. En etapas avanzadas del CCIH podría encontrarse baja de peso, hepatomegalia y/o masa palpable. La obstrucción del tracto biliar es relativamente infrecuente, pero cuando el tumor crece hacia la confluencia biliar, podría manifestarse ictericia no dolorosa⁷. La evaluación inicial puede incluir exámenes de laboratorio e imágenes. Dado que la obstrucción biliar es rara, también es poco frecuente la alteración del perfil hepático, pudiendo estar normal¹⁴.

Estudio con imágenes

La ecografía abdominal puede ser la primera modalidad de imagen que detecta una lesión sospechosa, visualizándose una masa hipoecogénica asociada o no, a dilatación ductal periférica, sin embargo, estos hallazgos son inespecíficos. El uso de contraste en ultrasonografía podría mostrar lesiones con mayor realce cuando existe una densidad de células cancerosas elevadas, pero, tal hallazgo tampoco es específico de CCIH y su utilización es excepcional⁷.

La tomografía computada con contraste intravenoso (TC) tiene una precisión de 70%, con sensibilidad y especificidad del 78% y 80%¹⁴. La imagen típica de CCIH se caracteriza por una masa hepática hipodensa con márgenes irregulares en la fase no contrastada, refuerzo en anillo periférico en la fase arterial con progresiva hiperatenuación en fases venosa y retardada (Figura 2)⁷. Además, puede mostrar

retracción de la cápsula, lo que indica atrofia hepática. La captación central progresiva de contraste desde la fase arterial a la venosa, con aumento en fases tardías es característico del CCIH y puede reflejar fibrosis que es lenta para contrastar, pero lo retiene en fases tardías⁷. En un estudio realizado por Zhang et al. se encontró que la TC y la Resonancia Magnética (RM) detectan de forma similar la invasión vascular, sin embargo, la relación entre el tumor y, los vasos y órganos adyacentes, es mejor visualizada con la TC debido a su inherente superior resolución espacial. Más aún, la TC tiene mayor precisión para evaluar resecabilidad que la RM, con valor predictivo negativo entre 85-100%. La precisión de la TC en la evaluación del compromiso linfonodal es 77%, además puede detectar metástasis a distancia, siendo frecuentes en peritoneo, pulmones y hueso. La metástasis peritoneal se presenta como un engrosamiento del peritoneo con implantes nodulares y ascitis¹⁴.

En la RM la dinámica de captación del contraste es similar a la forma observada en la TC, con realce periférico en fase arterial, seguido de llene progresivo y concéntrico en fases más tardías. El CCIH típicamente aparece hipointenso en imágenes potenciadas en T1, e hiperintenso, a menudo con un área hipointensa central correspondiendo a fibrosis, en imágenes potenciadas en T2, y restringe en las secuencias de difusión. La RM con colangiopancreatografía tiene una precisión diagnóstica de hasta 93%, y puede ayudar en visualizar el sistema ductal y el compromiso vascular, determinando la extensión anatómica del tumor. La RM tiene una sensibilidad de hasta un 74% en la detección de metástasis ganglionares^{7,14}.

La utilidad de la Tomografía por Emisión de Positrones/ Tomografía Computarizada (PET-CT) para el diagnóstico de CCIH es limitada, aunque hasta el 90% de los tumores presentan alta captación de fluorodeoxiglucosa (FDG), su principal ventaja es la detección de metástasis a distancia. El PET-CT tiene alta sensibilidad para detectar CCIH FM, pero es menos útil detectando tumores infiltrantes. En ausencia de enfermedad extrahepática sospechada en las imágenes previas, se ha cuestionado la utilidad adicional del PET-CT. Sin embargo, FDG-PET podría identificar metastásica oculta en 20-30% de los casos. La recomendación actual es indicarlo en forma selectiva^{7,15,16}.

Diagnóstico patológico

La biopsia de rutina no es recomendada en los pacientes resecables, sin embargo, en aquellos

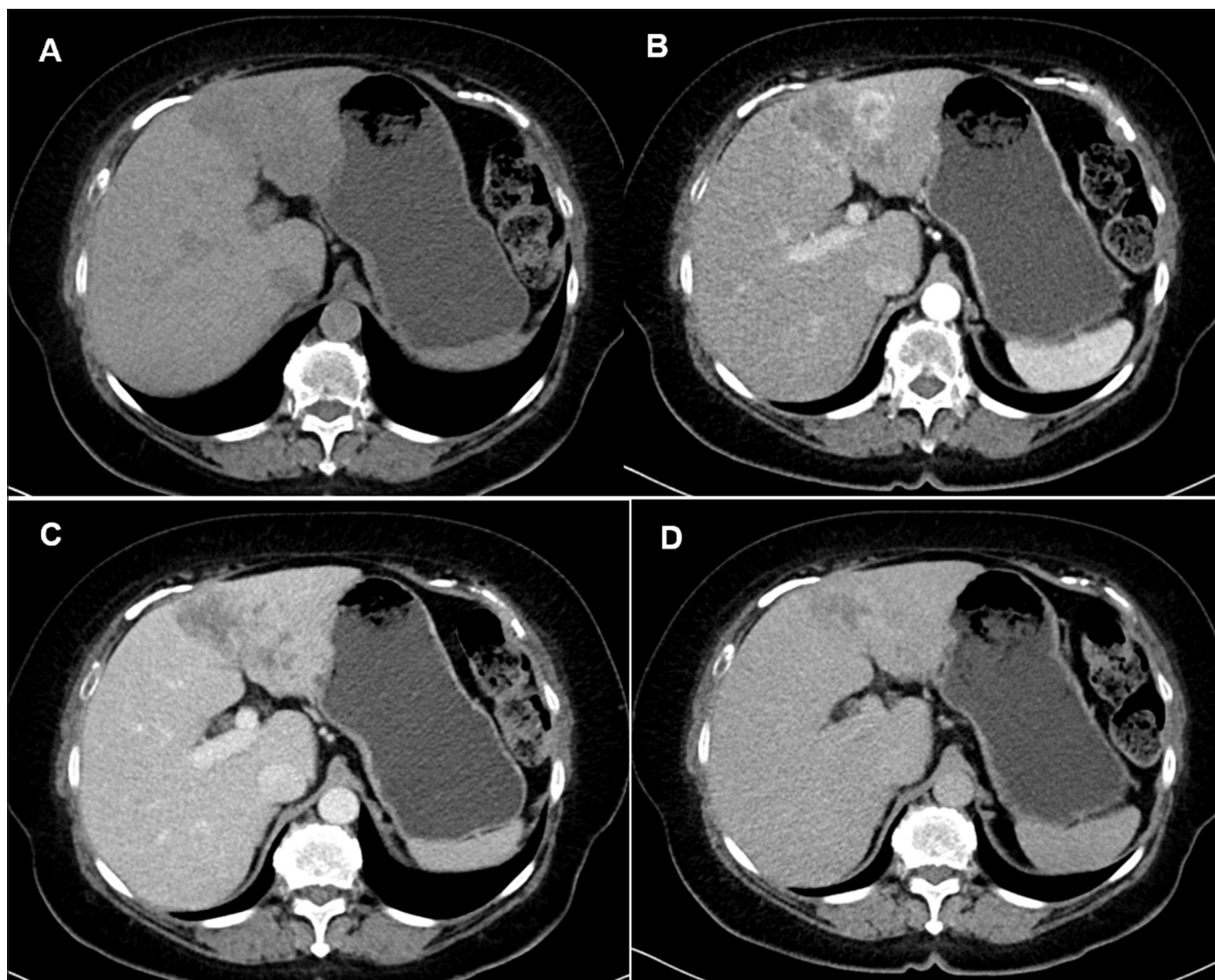


Figura 2. Mujer de 77 años, asintomática con hallazgos incidental de lesión hepática. Tomografía de Abdomen con contraste endovenoso corte axial que muestra masa hepática heterogénea que compromete los segmentos III-IV, de 64 x 60 mm que corresponde a un CCIH formador de masa. A. Fase sin contraste: masa hipodensa irregular. B. Fase Arterial: hiperrealce periférico de la masa (anillo de refuerzo). C y D. Fases venosa portal y tardía: progresivo realce centrípeto variable con hiperatenuación de la masa.

con enfermedad irresecable que irán a terapia sistémica o radioterapia es mandatoria⁷. Por otro lado, un estudio patológico negativo no descarta el CCIH, debido a error de muestreo, mientras que, si resulta positiva, el hallazgo más frecuente es un adenocarcinoma con cierto grado de estroma fibroso asociado. Si el estudio patológico muestra un adenocarcinoma inespecífico, y la lesión es radiológicamente indeterminada, se debe considerar la búsqueda de un tumor primario principalmente de origen gastrointestinal¹⁵.

Dentro de los marcadores tumorales más específicos para CCIH, contamos con el antígeno carbohidratado 19-9 (CA 19-9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA), sin embargo, tienen baja sensibilidad⁷. El CA 19-9 es el más utilizado, pero no es específico, pudiéndose elevar por causas benignas como por otros tumores. Así, el CA 19-9 aumenta en el 50% de los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático, mientras el CEA está elevado en el 15-20% de los casos¹⁷. Ambos marcadores no son lo suficientemente sensibles para descartar el diagnós-

tico de CCIH cuando se encuentran normales, mientras que CA 19-9 >1000 U/mL sugiere enfermedad metastásica¹⁸. Por otro lado, si el CA 19-9 es mayor de 100 U/mL puede apoyar el diagnóstico de CCIH con 86% de especificidad y 89% de sensibilidad¹⁴.

Vías de diseminación linfática

El hígado cuenta con dos sistemas linfáticos; uno superficial, localizado en la cápsula, y, uno profundo, que sigue la vaina de Glisson o las venas hepáticas. El 80% de la linfa fluye al sistema periportal, los vasos eferentes drenan en los ganglios hilares y peripancreáticos, y, los linfáticos paralelos a las venas hepáticas drenan en el mediastino posterior. Las diferentes rutas explican la compleja diseminación del CCIH, según la ubicación del tumor y pudiendo saltarse estaciones (Figura 3)¹⁹.

Conclusión

El CCIH es una neoplasia poco común, con un pronóstico reservado dado su detección tardía y elevada tasa de irresecabilidad al diagnóstico. A pesar de ser más prevalente en ciertas regiones del mundo, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, lo que refleja la necesidad de un mayor conocimiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

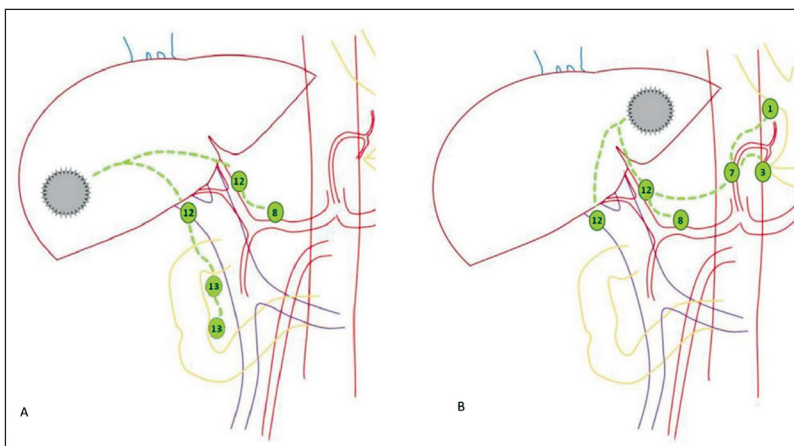


Figura 3. Patrones de drenaje linfático según la lateralidad del CCIH. La 8ª edición del manual de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer, incluye los ganglios linfáticos hilares (12 y 8), periduodenales y peripancreáticos¹³ como los regionales del CCIH del hígado derecho (A). Para el CCIH del hígado izquierdo se definen como linfonodos regionales los frénicos inferiores, hilar (12 y 8) y ganglios gastrohepáticos (1,7 y 3) (B). La diseminación a los ganglios celiacos, paraaórticos y/o pericavales se considera enfermedad metastásica distante (M1) independientemente de la ubicación del tumor primario. Adaptado de Sposito C., et al. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. European journal of surgical oncology 2022; 48(1).

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Rol

Concepción y diseño: Todos los autores; Provisión de material de estudio o pacientes: Carlos Mandiola y Alexander Saure; Recopilación y ensamblaje de datos: Todos los autores; Análisis e interpretación de los datos: Todos los autores; Redacción del manuscrito: Todos los autores; Aprobación final del manuscrito: Todos los autores.

Bibliografía

- Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. Surgical Clinics of North America. 2019;99(2):315-35. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.004
- Krasinskas AM. Cholangiocarcinoma. Surg Pathol Clin. 2018;11(2):403-29. doi:10.1016/j.path.2018.02.005
- Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goepfert B, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2019;39 Suppl 1:7-18. https://doi.org/10.1111/liv.14093
- Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr. 2017;6(1):22-34. doi:10.21037/hbsn.2016.11.04
- Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2013;145(6):1215-29. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.013
- Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(2):95-111. doi: 10.1038/NRCLINONC.2017.157
- Krampitz GW, Aloia TA. Staging of Biliary and Primary Liver Tumors: Current Recommendations and Workup. Surg Oncol Clin N Am. 2019;28(4):663-83. doi:10.1016/j.soc.2019.06.007

8. Gupta A, Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017;6(2):101-4. doi:10.21037/hbsn.2017.01.02
9. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, Fabris L, Cadamuro M, Zanusi G, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica* 2021;113(3):158-69. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-252>
10. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(9):512-22. doi:10.1038/nrgastro.2011.131
11. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017;11(1):13-26. doi:10.5009/GNL15568
12. 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(1):95-103. doi:10.1016/j.jhep.2019.09.007
13. Fragkou N, Sideras L, Panas P, Sinakos E, Emmanouilides C. Update on the association of hepatitis B with intrahepatic cholangiocarcinoma: Is there new evidence? *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4252-75. doi: 10.3748/WJG.V27.I27.4252
14. Saleh M, Virarkar M, Bura V, Valenzuela R, Javadi S, Szklaruk J, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings. *Abdominal radiology (New York)* 2020;45(11):3662-80. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02559-7>
15. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17(8):669-80. doi:10.1111/HPB.12441
16. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 2008;206(1):57-65. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002>
17. Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, Herman JM, Kamel I, Anders R, et al. (2013). Intrahepatic cholangiocarcinoma: Management options and emerging therapies. *Journal of the American College of Surgeons* 2013;217(4):736-50.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.021>
18. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):204-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01685.x
19. Sposito C, Droz Dit Busset M, Virdis M, Citterio D, Flores M, Bongini M. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2022;48(1):150-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.009>