

Elementos etiopatogénicos y diagnósticos del tumor de *Klatskin* o colangiocarcinoma hiliar

Etiopathogenetic and Diagnostic Elements of *Klatskin's* Tumor or Hilar Cholangiocarcinoma

Héctor Alejandro Céspedes Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3668-9888>

Héctor Rafael Céspedes Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2632-3337>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech”. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia: hcespedesr03@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El colangiocarcinoma hiliar es un tumor poco frecuente, de mal pronóstico y elevada mortalidad; con un curso silente hasta la fase avanzada de la enfermedad.

Objetivo: Describir la etiopatogenia y el diagnóstico por imágenes del colangiocarcinoma hiliar.

Métodos: De las bases datos PubMed, SciELO y Latindex, se seleccionaron artículos publicados desde 2005 hasta mayo de 2020, relacionados con el colangiocarcinoma hiliar/ perihiliar: etiopatogenia, diagnóstico clínico, estudios de laboratorio y estudios imaginológicos.

Desarrollo: Ictericia obstructiva (90 %), pérdida de peso (60 - 75 %) y dolor abdominal (40 %) constituyen los síntomas de presentación más frecuentes. Los factores predisponentes, genéticos y ambientales, desencadenan respuesta inflamatoria crónica que lesionan el DNA de las células ductales provocando diferenciación celular anómala con el desarrollo de colangiocarcinoma. Las infecciones parasitarias y enfermedad litiásica de las vías biliares, en países orientales y la colangitis esclerosante primaria, en occidente, constituyen los

principales factores predisponentes. El trípode para el diagnóstico lo conforman: la ecografía, tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear.

Conclusiones: El colangiocarcinoma hiliar es una causa de colestasis poco frecuente en la población general, con un predominio sexta década de la vida y en el sexo masculino, siendo la ictericia el motivo de consulta de estos pacientes, donde la ecografía y la tomografía axial computarizada juegan el papel más importante en su diagnóstico y donde la clasificación de *Bismuth-Corlette* y TNM son esenciales para la correcta planificación del tratamiento.

Palabras clave: tumor de *Klatskin*, colangiocarcinoma hiliar, etiopatogenia, diagnóstico, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Hilar cholangiocarcinoma is a rare tumor, with poor prognosis and high mortality, with a silent course until the advanced stage of the disease.

Objective: To describe the etiopathogenesis and imaging diagnosis of hilar cholangiocarcinoma.

Methods: From the *PubMed*, *SciELO* and *Latindex* databases, articles published from 2005 to May 2020 were selected, insofar they were related to hilar/perihilar cholangiocarcinoma: etiopathogenesis, clinical diagnosis, laboratory studies and imaging studies.

Development: Obstructive jaundice (90%), weight loss (60-75%) and abdominal pain (40%) are the most frequent presenting symptoms. Predisposing factors, either genetic and environmental, trigger chronic inflammatory responses that damage the DNA of ductal cells, causing abnormal cell differentiation with the development of cholangiocarcinoma. Parasitic infections and bile duct stone disease in Eastern countries and primary sclerosing cholangitis in the West are the main predisposing factors. The tripod for diagnosis is made up of ultrasound, computerized axial tomography and nuclear magnetic resonance.

Conclusions: Hilar cholangiocarcinoma is a rare cause of cholestasis among the general population, with a predominance during the sixth decade of life and among males, jaundice being the reason for consultation of these patients, in which ultrasound and computerized axial tomography play the most important

elements for its diagnosis, while the TNM and Bismuth-Corlette classification are essential for the correct planning of treatment.

Keywords: Klatskin's tumor; hilar cholangiocarcinoma; etiopathogenesis; diagnosis; risk factors.

Recibido: 14/06/2020

Aceptado: 15/07/2020

Introducción

Las neoplasias del epitelio biliar son conocidas desde finales del siglo XIX. Pero, es en la segunda mitad del siglo XX, que se describe por primera vez la localización hilar de este tumor. En 1957, *Altemeier* lo denominó carcinoma de la bifurcación de los hepáticos. En 1965, *Klatskin*, reportó 13 casos de neoplasia de la confluencia de los conductos hepáticos. Desde esta publicación, el colangiocarcinoma hilar es conocido universalmente como tumor de *Klatskin*.⁽¹⁾ El colangiocarcinoma hilar (CCH) corresponde a un adenocarcinoma primitivo del confluente biliar superior (CBS); su localización anatómica hace difícil la exéresis debido a la rápida extensión tumoral a las vías biliares intrahepáticas, a la arteria hepática, vena porta y sus ramas correspondientes.^(2,3,4) La edad de presentación típica es entre los 50 y 70 años, pero aproximadamente un 14 % de los pacientes tienen menos de 45 años; con discreto predominio de los hombres sobre las mujeres (1,3: 1,0).^(5,6,7) Las tasas de incidencia varían significativamente entre países y áreas geográficas, probablemente debido a diferencias genéticas y variaciones en los factores de riesgo. La mayor incidencia es reportada en el noreste de Thailandia con una tasa estandarizada por edad de 100 por 100 000 habitantes.^(8,9) En Europa, la incidencia es de 0,45 a 3,6 por 100 000.⁽¹⁰⁾ En Estados Unidos de América es de 0,6 a 1,0 por 100 000.⁽¹¹⁾ En Cuba no encontramos registro, ni artículos relacionados con esta enfermedad.

Las neoplasias de la vía biliar se asocian a mal pronóstico.⁽⁸⁾ La mortalidad se relaciona con la diseminación tumoral local y sus consecuencias, como son la

ictericia obstructiva, la colangitis y el fracaso hepatocelular. A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen, la detección precoz de estas lesiones continúa siendo difícil.^(8,9) Por lo anterior, la reducción de la mortalidad ha de enfocarse a la identificación de pacientes con factores de riesgo y la detección precoz de estas neoplasias, con el fin de obtener las mayores tasas de resecabilidad.^(9,10) Tomándose en cuenta estos elementos, el objetivo del trabajo fue describir la etiopatogenia y el diagnóstico por imágenes del colangiocarcinoma hiliar.

Métodos

Las referencias para esta revisión se obtuvieron a través de la búsqueda de publicaciones sobre el tema, en español e inglés, en bases de datos de PubMed, SciELO y Latindex. Para artículos publicados desde 2005 hasta mayo de 2020. Se utilizaron como términos de búsqueda: colangiocarcinoma, colangiocarcinoma hiliar, tumor de *Klatskin* en combinación con los términos etiopatogenia, diagnóstico, ecografía, tomografía axial computarizada, resonancia magnética, marcadores tumorales. Se incluyeron estudios en humanos y animales de experimentación. La revisión se estructuró en dos secciones:

1. Etiopatogenia.
2. Diagnóstico.

Desarrollo

Etiopatogenia

La etiología del colangiocarcinoma es incierta, se ha sugerido que la inflamación crónica del árbol biliar o la exposición a agentes tóxicos concentrados en la bilis pueden conducir a un incremento en la actividad mitótica y a daños en el ADN de las células del epitelio biliar, con la consiguiente transformación maligna. La hipótesis del daño en el ADN se ve reforzada por el hallazgo de una serie de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores.^(11,12)

Los estudio de *Jonas* y otros,⁽¹²⁾ y *Rashid* y otros,⁽¹³⁾ señalan que el 100 % de las muestras obtenidas de colangiocarcinomas eran positivas para el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA, siglas en inglés). Se detectaron expresiones anómalas del gen supresor p53 en el 37 - 94 % de los casos, mientras que en el 21-100 % se identificaron expresiones anormales del protooncogen K-ras.⁽¹⁰⁾ Adicionalmente, se han hallado mutaciones de K-ras y p53 en la bilis y el jugo pancreático de enfermos afectados de colangiocarcinoma.^(13,14) Se han identificado mutaciones puntuales que promueven la metilación del promotor de p16INK4a y p14ARF en colangiocarcinomas asociados a colangitis esclerosante primaria (CEP).⁽¹⁵⁾ Otros marcadores moleculares se encuentran en fase de investigación, como factores de crecimiento, aneuploidías del ADN, morfometría nuclear y pérdida de heterocigosidad de microsatélites.^(15,16,17) Aunque la mayoría de los colangiocarcinomas diagnosticados en occidente son esporádicos, sin identificación de la causa subyacente, existe un espectro de causas que se han invocado como predisponentes al desarrollo de un colangiocarcinoma, incluyendo enfermedades adquiridas por presencia colangitis esclerosante primaria, colelitiasis, enfermedades quísticas hepatobiliares, enfermedades parasitarias de la vía biliar, colangitis recurrentes, hepatitis virales y tóxicos.

Colangiocarcinogénesis

La colangiocarcinogénesis se ha interpretado como un proceso multifactorial en el que se verían involucrados factores genéticos del huésped y factores ambientales. Se ha propuesto que ciertos polimorfismos genéticos en las enzimas del citocromo p450 y las proteínas transportadoras de sales biliares impedirían un adecuado control de las toxinas ambientales por parte del sistema hepatobiliar. El desarrollo inicial del colangiocarcinoma precisaría, no obstante, de un “segundo impacto” (infecciones parasitarias, colangitis recurrente, inflamación crónica, u otro elemento, para la exposición de un epitelio biliar) “predispuesto” (mutaciones en enzimas reparadoras de ADN y factores de crecimiento, defectos en oncogenes, genes supresores y genes controladores del ciclo celular y apoptosis) a los xenobióticos con el consiguiente daño celular y del ADN y, inicialmente, la transformación maligna.^(18,19,20,21)

Existen tres condiciones establecidas como premalignas en el desarrollo del CCA: neoplasias biliares intraepiteliales, neoplasias intraductales papilares de los conductos biliares y la neoplasia quística mucinosa o cistoadenoma biliar.⁽¹⁵⁾ La neoplasia biliar intraepitelial progresa a adenocarcinoma tubular y tiene carácter microscópico, por lo que no es posible el diagnóstico por imagen. La neoplasia papilar intraductal biliar incluye adenomas y tumores limítrofes que progresan a CCA de tipo adenocarcinoma tubular o mucinoso. Crecen macroscópicamente por vía intraductal sin invadir la pared y se extienden superficialmente, por lo que pueden detectarse y caracterizarse por imagen.⁽¹⁶⁾

También producen abundante mucina, que dilata los conductos biliares. La neoplasia quística mucinosa, o cistoadenoma, es distinta a la variante mucinosa de la neoplasia papilar intraductal biliar con crecimiento quístico. Está confinada a un quiste generalmente cerrado a la vía biliar.^(22,23,24)

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática crónica de tipo colestático, de etiología presumiblemente autoinmune, caracterizada por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibrosantes del árbol biliar; que conducen a la aparición de estenosis y dilataciones irregulares y segmentarias de los conductos biliares, pudiendo progresar a la obliteración biliar con desaparición de los conductos biliares intrahepáticos y el desarrollo de cirrosis.⁽¹⁵⁾ La CEP se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal crónica, principalmente colitis ulcerosa, en el 70 - 80 % de los casos.^(16,17) En occidente, la CEP constituye el factor predisponente más común para el desarrollo de colangiocarcinoma. Se estima que el 6 - 14 % de los pacientes con colangitis esclerosante primaria desarrollará un colangiocarcinoma.^(18,19,20) La tendencia en estos pacientes es desarrollar enfermedad multifocal a lo largo del árbol biliar, lo que dificulta el abordaje quirúrgico.⁽¹⁹⁾ Asimismo, tienden a presentarse más tempranamente, entre la tercera y la quinta décadas de la vida.^(21,22,23,24) Aproximadamente un tercio de los enfermos con colangiocarcinoma en el contexto de una CEP es diagnosticado en los primeros dos años desde el diagnóstico de la enfermedad colestática, pero el riesgo de carcinogénesis parece ser independiente del tiempo

de evolución de la enfermedad.^(25,26,27,28) No se ha demostrado relación entre el riesgo de CCA y la presencia, extensión y gravedad de la colitis ulcerosa asociada a la CEP.^(29,30,31,32)

Infecciones parasitarias de las vías biliares

Las evidencias de la relación patogénica entre la infestación biliar por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* y el colangiocarcinoma proviene de estudios realizados en el Sureste Asiático.^(28,29,30,31) Khan y otros,⁽³²⁾ demostraron la transformación maligna del epitelio biliar en hámsters infestados con *O. viverrini*, sobre todo si son alimentados con nitrosaminas, lo cual puede constituir un cofactor en la colangiocarcinogénesis. Los parásitos causan inflamación y obstrucción crónica de los conductos biliares que conducen a estenosis e hiperplasia ductal, la producción de mediadores inflamatorios lesionan el ADN y propician el desarrollo del cáncer.⁽²⁹⁾

Enfermedades fibroquísticas hepatobiliares

Las enfermedades fibroquísticas hepatobiliares aumentan el riesgo de CCA en un 10-15 % a partir de la segunda década de la vida. La prevalencia de colangiocarcinoma en pacientes con quistes no tratados hasta la edad adulta alcanza el 28 - 30 %.^(33,34,35) Aunque el mecanismo carcinogénico no está claro, se ha atribuido a la inflamación crónica, la activación de ácidos biliares y la desconjugación de carcinógenos secundarios al estasis biliar y al reflujo intrabiliar de secreciones pancreáticas.^(36,37)

Litiasis biliar

Aunque se identifica colelitiasis en el 30 % de los enfermos con CCA, la asociación entre litiasis biliar extrahepática y el desarrollo de CCH no está clara. Sin embargo, la enfermedad litiásica biliar crónica, común en los países asiáticos, aumenta el riesgo de neoplasias del epitelio biliar, principalmente colangiocarcinoma intrahepático periférico y en menor medida de CCH.^(38,39) Las consecuencias de los cálculos son: obstrucción ductal, estasis biliar, infecciones

bacterianas con colangitis recurrente y formación de estenosis, que conducen a inflamación crónica y a la malignización ulterior.⁽¹³⁾

Infecciones

Varios estudios de casos y controles han mostrado una asociación entre la infección por los virus de la hepatitis B y C (VHC) y el desarrollo de colangiocarcinoma.^(40,41) Un estudio prospectivo japonés estimó el riesgo de colangiocarcinoma en pacientes con cirrosis por VHC en el 3,5 % a los 10 años, 1000 veces superior al de la población general.⁽⁴²⁾ La cirrosis hepática, independientemente de la etiología, ha mostrado un aumento del riesgo de colangiocarcinoma de hasta 10 veces.^(4,43) Sin embargo, la ausencia de distinción en los registros entre colangiocarcinoma intrahepático periférico y colangiocarcinoma hiliar no permite establecer una clara asociación patogénica entre los virus hepatotropos, la cirrosis y el tumor de *Klatskin*.⁽⁴⁴⁾

Diagnóstico

La clínica característica de estos pacientes es de ictericia de inicio reciente indolora acompañada de prurito, evacuaciones acolicas y coluria. Además de asociar pérdida de peso significativa (60-75 %), anorexia y malabsorción de grasas. La mitad de los pacientes sufren de dolor abdominal; la colangitis puede ser resultado de la obstrucción.^(9,11,14) Epidemiológicamente en la sexta década de la vida y de sexo masculino. *Ito* y otros,⁽³⁷⁾ y *Otier* y otros,⁽³⁸⁾ describen que el motivo de consulta de los pacientes con tumores de *Klatskin* es la ictericia la mayoría de los casos (90 %), seguido del dolor abdominal en más del 40 % de los casos.

Los estudios de laboratorio son compatibles con un patrón colestásico, con bilirrubina total frecuentemente mayor a 10 mg/dL, aumento de fosfatasa alcalina y transaminasas.^(22,25,32,34) En bilis se puede detectar un aumento de la concentración de antígeno carcinoembrionario (ACE).^(40,44,46) El CA 19-9 puede estar elevado estos pacientes, y puede tener utilidad en la detección de colangiocarcinoma, sobre todo en los grupos de alto riesgo, si bien se ha reportado que solo el 50 % de pacientes con colangitis esclerosante y colangiocarcinoma, elevan los niveles de dicho marcador tumoral.^(47,48,49)

Existen otros marcadores tumorales para la detección precoz de los colangiocarcinoma, como: MUC5AC (subtipos A y C de la mucina humana 5) con una sensibilidad 71 % y una especificidad del 90 %.⁽⁴¹⁾ Leelawat K y otros⁽⁴⁰⁾ realizan un estudio en la detección del colangiocarcinoma con los marcadores MMP-7 y MMP-9, en el cual la metaloproteinasa de la matriz 7 presentó una sensibilidad 63 % y especificidad del 73 % para detección del CCA. No existen estudios posteriores que hagan alusión a estos marcadores para el diagnóstico de los CCA. Somos del criterio que estos marcadores pueden ser parte del arsenal médico para el diagnóstico rápido así realizar un tratamiento oportuno en estos pacientes y mejorar la expectativa de vida.

Diagnóstico por imágenes del colangiocarcinoma

El tumor de *Klatskin* es un tumor primario maligno localizado en la confluencia de los conductos biliares derecho e izquierdo y situado en la porta hepatis. Resultan cruciales para su manejo un diagnóstico precoz y una correcta estadificación, que se efectuarán por medio de diversas técnicas de imagen. El diagnóstico precoz de un CCH puede ser difícil debido a que, inicialmente, puede presentarse con la apariencia de una estenosis benigna, a la clasificación morfológica del CCH, en relación con su tipo de crecimiento, incluye tres categorías: crecimiento en forma de masa, infiltración periductal y crecimiento intraductal,⁽³⁾ que corresponden respectivamente a los tipos nodular, esclerosante o papilar, de la clasificación tradicional. La mayoría de los CCH son del tipo periductal infiltrante. El diagnóstico diferencial incluye principalmente la diseminación linfática de un tumor extrahepático, en la que suele haber dilatación ductal y existir una infiltración difusa de ambos lóbulos hepáticos.^(35,36,39) Los estudios por imágenes desempeñan un papel importante para la planificación del manejo terapéutico y es fundamental a la hora de determinar cuándo un paciente es candidato o no a la resección curativa.^(6,36)

Ecografía

Como la ictericia es el síntoma de presentación más frecuente en los CCH, la mayoría de los pacientes se les realiza, de inicio, a una ecografía, que sirve para

confirmar la presencia de obstrucción de la vía biliar y para identificar la extensión y la causa de la misma. Con el uso de equipos de alta resolución, la sensibilidad para detectar CCH ha aumentado considerablemente en los últimos años (hasta un 96 % en algunas series).⁽⁴³⁾ La caracterización mediante ecografía de un CCH requiere una evaluación meticulosa del punto de cambio de calibre en la vía biliar o de la oclusión ductal. Si el nivel de obstrucción es segmentario, el estudio debe incluir todos los conductos segmentarios. La alteración más frecuente en pacientes con CCH es la dilatación de los conductos biliares intrahepáticos, que se manifiesta como dilatación segmentaria y disrupción de la confluencia de los conductos derecho e izquierdo en la porta hepatis, con un conducto hepático común de calibre normal. En aproximadamente un 25 % de los casos se observa atrofia hepática lobar con dilatación marcada y agrupamiento de los conductos biliares. Los casos avanzados se presentan como una estenosis larga y asimétrica, con un margen irregular y realce ductal.^(20,21,22,23,24,25) Otros hallazgos dependen de las características morfológicas del tumor. Los tumores papilares crecen como masas polipoideas intraluminales. Los tumores nodulares se manifiestan como una masa, de bordes bien definidos, asociada a un engrosamiento de la pared. El tipo infiltrante, el más común, es difícil de evaluar con ecografía. La mayoría de los CCH infiltrantes aparecen como un engrosamiento de las partes blandas periductales o como irregularidades focales del conducto biliar. Como signos secundarios pueden verse atrofia lobar y agrupamiento de vasos sanguíneos y de los conductos biliares. Por ello, cuando los conductos se encuentran dilatados, la ecografía es útil al establecer el nivel de obstrucción, pero la lesión, infiltrativa o intraductal, causante de la obstrucción, puede ser difícil de ver. El diagnóstico diferencial del CCH depende de su localización y de sus características ecográficas. En particular, las lesiones localizadas en la confluencia pueden simular una colangitis inflamatoria (sida, colangitis esclerosante), tumores biliares benignos, hepatocarcinoma invasivo o adenocarcinoma de vesícula.^(17,23,46)

Las metástasis en el conducto biliar o adenopatías adyacentes pueden simular un colangiocarcinoma a cualquier nivel. El doppler color es útil para diferenciar vasos de conductos biliares dilatados y puede proporcionar información acerca del

estado de los vasos. Se considera muy sensible en detectar infiltración tumoral de la vena porta, pero mucho menos en determinar la afectación de la arteria hepática o de los ganglios linfáticos regionales.^(10,11,23,43)

La ecografía con contraste, en la fase pos-vascular, es útil para la detección y el estadiaje del CCH. Por último, la ecografía intraductal puede proporcionar información útil al detectar las capas mucosas en estenosis biliares y al facilitar la estimación de la extensión de la infiltración tumoral. La ecografía sigue siendo el primer estudio imagenológico realizado ante todo paciente con ictericia de tipo obstructivo y orienta de forma rápida sobre su etiología, donde en los tumores de la confluencia de los hepáticos pueden dar elementos que hagan sospechar esta entidad como lo son la dilatación de las vías biliares intrahepática en ausencia de dilatación de la extrahepática y vesícula biliar colapsada. En manos expertas la ecografía es un arma en el diagnóstico de esta enfermedad.^(5,7,18,19,20,21,22)

Tomografía computarizada multidetector

La tomografía computarizada multidetector (TCmD) se ha convertido en la técnica de imagen no invasiva de elección para la detección y establecimiento del nivel y la causa de una obstrucción biliar y tras el estudio de todo el abdomen, el estadiaje del CCH.^(20,23) En los estudios sin contraste el CCH suele ser hipodenso o isodenso con respecto al parénquima hepático, hallazgo muy útil para la detección y diferenciación con una litiasis intraductal. Tras la administración de contraste suelen permanecer hipodensos durante las fases arterial y portal y muestran realce durante la fase tardía debido a su componente desmoplásico hipovasascular. La TCmD es un método de imagen excelente para la evaluación de la extensión y relación del tumor con los tejidos blandos y la vascularización hepática.^(23,36,44) La fase arterial permite detectar las variantes anatómicas de las arterias hepáticas y la invasión arterial por el tumor. Las imágenes en fase portal subrayan la relación entre el tumor, vena porta y el parénquima hepático adyacente. La afectación venosa portal en el CCH consiste en el atrapamiento y estrechamiento del vaso más que en la invasión luminal, que es el patrón más frecuente de invasión portal en el hepatocarcinoma. La reconstrucción multiplano complementa a las imágenes axiales en el estudio de la vía biliar y la extensión

del CCH. Estas imágenes añaden información sobre la infiltración vascular, la relación del tumor con los vasos y la presencia de cualquier anomalía vascular o variantes anatómicas. Pueden mostrar un mapa anatómico vascular pre-quirúrgico de alta definición, equivalente al que proporciona la angiografía clásica con catéter.⁽³³⁾

En los últimos años,^(44,47) la colangio-TC, en 2D y 3D, ha mostrado resultados prometedores y debe considerarse su realización en pacientes en los que está contraindicada la colangio-resonancia magnética. Debido a que la calidad de la opacificación de la vía biliar depende de la función secretora del sistema biliar, el uso de esta técnica puede estar limitado en pacientes con niveles de bilirrubina muy elevados.^(33,36)

Una limitación de la TCmD en el estudio de tumores biliares es que tanto la afectación del conducto biliar, como las metástasis peritoneales y adenopáticas, pueden ser infraestimadas. La viabilidad de la detección de la diseminación horizontal a lo largo del eje del conducto biliar es de 81 % con TCmD, mientras que la diseminación vertical a tejidos vecinos es de 100 %. La sensibilidad de la TCmD para las metástasis adénicas oscila entre 35 % y 63 %. Debido a los artefactos por el metal y los cambios inflamatorios secundarios cuando se coloca una prótesis, la evaluación con TC puede estar limitada en pacientes con stents metálicos, por lo que cualquier estudio de estadiaje del CCH debería ser realizado antes del drenaje de la vía biliar.^(17,18,19,20,21)

Resonancia magnética

La Rm es un método ideal para realizar el estadiaje del CCH y muchos centros la utilizan como la técnica de imagen de elección. Primero, porque la excelente diferenciación de los tejidos, permite la detección del tumor y la estimación de su extensión, particularmente en tumores infiltrantes de la pared ductal. Segundo, porque es posible estudiar la extensión de la afectación ductal periférica, lo cual resulta esencial para la planificación quirúrgica. Los estudios con esta técnica han demostrado una sensibilidad del 100 % para la detección del lugar de la estenosis y del 95 % para determinar la causa.^(42,48,49) Asimismo, la colangio-Rm permite valorar el grado de dilatación de la vía biliar intrahepática,

información que es a veces difícil de obtener con la colangiografía transparietohepática convencional. Con respecto a la TCmD, las limitaciones de la Rm incluyen la menor resolución espacial, el mayor tiempo de adquisición y la mayor sensibilidad a los artefactos por movimiento. La Rm admite la obtención de imágenes potenciadas en T2, en los planos axial y coronal y el estudio dinámico en T1 útiles para caracterizar y detectar el tumor. La Rm con contraste permite diferenciar entre estenosis benignas y malignas. Las estenosis malignas normalmente presentan un contorno irregular con márgenes abruptos, mientras que las lesiones benignas tienden a presentar bordes bien definidos y lisos. La colangio-Rm permite valorar el grado de dilatación de la vía, localizando el punto exacto de la lesión y la longitud de la misma. La información obtenida con la colangio-Rm determina: qué pacientes son susceptibles de un drenaje de la vía biliar por vía percutánea y en cuáles está indicado un abordaje retrógrado mediante pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica.^(45,46) En las secuencias potenciadas en T1 los CCH son típicamente hipointensos o isointensos con el resto del parénquima hepático. La señal en las secuencias potenciadas en T2 es variable. Los tumores con un mayor componente fibroso suelen ser hipointensos en el centro e hiperintensos en la periferia, mientras que las lesiones con una histología bien diferenciada presentan una mayor hiperintensidad de señal en las secuencias potenciadas en T2. El comportamiento del tumor en estas secuencias también está condicionado por su grado de necrosis, la presencia de hemorragia o el contenido proteináceo o mucinoso. En las secuencias en T1 obtenidas tras la inyección de contraste intravenoso (gadolinio) el tumor permanece hipointenso respecto al parénquima en fases precoces, y muestra realce heterogéneo progresivo en imágenes tardías (de 3 a 30 min). Este comportamiento se debe a la presencia de células neoplásicas en la periferia del tumor y respuesta desmoplástica en el centro de la lesión. Las lesiones de menor tamaño presentan un menor componente fibrótico central, por lo que pueden mostrar un realce intenso y homogéneo en fase arterial, que persiste en fases tardías.^(47,48)

Trípode para el diagnóstico en la mayoría de los centros que se dedican a la cirugía hepatobiliar lo conforman la ecografía, tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear. Otros estudios mencionados son la colangio-

resonancia y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con cierta limitación a la hora de establecer la clasificación TNM o ver los elementos de resecabilidad e irresecabilidad, pero con una visión clara para establecer la topografía. Estudios laparoscópicos son muy mencionados hoy en el estadiamiento de cualquier proceso maligno intrabdominal pues pueden verse elementos macroscópicos de irresecabilidad así como la toma de biopsia hepática para descartar metástasis hepática y evaluar el grado de insuficiencia hepática de forma histológica. Somos del criterio que hay que agotar todo los estudios invasivos y no invasivos para el diagnóstico de esta entidad así como su correcto estadiamiento clínico para planificar correctamente el tratamiento. (42,49,50,51)

Claves diagnósticas del tumor de *Klatskin* en TC y RM

El patrón de crecimiento más frecuente en los CCH es el tipo periductal infiltrante, que condicionan a la estenosis y dilatación de las vías biliares proximales. En las imágenes se observará un engrosamiento periductal difuso con captación de contraste; un engrosamiento difuso con estenosis focal y relace tardío en el hilio hepático. El colédoco adquiere una morfología similar a una cuerda, donde muestra un engrosamiento concéntrico focal hipercaptante y una estenosis asimétrica. La vía biliar intrahepática estará dilatada, mientras que la extrahepática presentará un calibre normal. En ocasiones se asocia a atrofia del parénquima lobar debido a una invasión de la vena porta. La falta de unión entre el conducto hepático derecho y el izquierdo es un signo típico del colangiocarcinoma hiliar. (52,53,54)

Los estudios imaginológicos describen dilatación intrahepática, en ausencia de dilatación de la extrahepática y colapso vesicular. Los hallazgos que pueden ayudar a diferenciar al CCH de otras lesiones son: vesícula en porcelana presente en cáncer vesicular, las imágenes en cuentas de rosario característico de la colangitis esclerosante, así como su patrón a salto, la presencia de un cálculo biliar mayor 1,5 cm, en una vesícula biliar atrófica hace pensar en un síndrome de *Mirizzi* tipo I. (50,55)

Consideraciones finales

Los tumores de la confluencia de los hepáticos son una causa de colestasis poco frecuente en la población general con una incidencia mayor en los países asiáticos, con predominio en la sexta década de la vida y en el sexo masculino. La ictericia es el motivo de consulta en la mayoría de los pacientes donde la ecografía y la TAC juegan el papel más importante en su diagnóstico. La clasificación de *Bismuth-Corlette* y TNM son esenciales para la correcta planificación del tratamiento con fines curativos o paliativos y su pronóstico es pobre a pesar de los avances, puesto que es un tumor no quimiosensible y se llega a su diagnóstico muchas veces de forma tardía.

Referencias bibliográficas

1. Ramia JM. Hilar cholangiocarcinoma. World J Gastrointest Oncol. 2013 [acceso 24/10/2020];5(7):113-4. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v5/i7/113.htm>
2. Kostov D. Klatskin Tumors. Clinics in Oncology. Clin Oncol. 2016 [acceso 24/10/2020];1:1172. Disponible en: <http://www.clinicsinoncology.com/full-text/cio-v1-id1172.php>
3. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O)-3rd edition, 1st revision." Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
4. Pellón R, Lamagrande Obregón A, Vidal Trueba H, Torres Diez E, Sánchez Bernal S, González Sánchez F, et al. Datos que el cirujano debe saber. Congreso: SERAM 2014. Poster Number: S-0080. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1594/seram2014/S-0080>
5. Gaspersz MP, Buettner S, van Vugt JLA, de Jonge J, Polak WG, Doukas M, et al. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer Staging Manual 8th Edition for Perihilar Cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg. 2020;24(7):1612-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04127-x>.
6. Suarez-Munoz MA, Fernandez-Aguilar JL, Sanchez-Perez B, Perez-Daga JA, Garcia-Albiach B, Pulido-Roa Y, et al. Risk factors and classifications of hilar

- cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5(7):132-8. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i7.132>.
7. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011;54(1):173-84. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24351>.
8. Cravo M. Is CA 19-9 of any help in the management of cholangiocarcinoma?. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology.* 2017;24(3):108-9.
9. Castaño Llano R. Tumor de la confluencia hiliar hepática (Klatskin). *Rev Col Gastroenterol.* 2011 [acceso 22/10/2020];26(2):121-30. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012099572011000200008&lng=en
10. Hidalgo MF. Colangiocarcinoma hiliar (tumor de Klatskin). *Rev Clin Med Fam.* 2014;7(1): 69-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2014000100013>
11. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019;39(Suppl 1):19-31. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14095>
12. Tullo A, D'Erchia AM, Honda K, Kelly MD, Habib NA, Saccone C, et al. New p53 mutations in hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(9):798-803. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00717.x>.
13. Rashid A, Ueki T, Gao YT, Houlihan PS, Wallace C, Wang BS, et al. K-ras mutation, p53 overexpression, and microsatellite instability in biliary tract cancers: a population-based study in China. *Clin Cancer Res.* 2002 [acceso 23/10/2020];8(10):3156-63. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/>
14. Jain A, Kwong LN, Javle M. Genomic Profiling of Biliary Tract Cancers and Implications for Clinical Practice. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(11):58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0432-2>
15. Argani P, Shaukat A, Kaushal M, Wilentz RE, Su GH, Sohn TA, et al. Differing rates of loss of DPC4 expression and of p53 overexpression among carcinomas of the proximal and distal bile ducts. *Cancer.* 2001 [acceso 23/10/2020];91(7):1332-41. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010401\)91:7%3C1332](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010401)91:7%3C1332)

16. Granados Quesada R, Vargas Carranza J. Tumor de klatskin. Rev CI EMed UCR-HSJD. 2013 [acceso 14/10/2020];3(4):6-14. DOI: https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v3i4.10440
17. Utrillas AC, Lladó L, Alba E, Valls C, Cruz M, Figueras J, et al. Ictericia obstructiva secundaria a colangitis linfoplasmocitaria: Diagnóstico diferencial con el tumor de Klatskin. Rev Esp Enferm Dig. 2005 [acceso 14/06/2020];97(12):923-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082005001200014&lng=es
18. Aleksandrova K, Boeing H, Nöthlings U, Jenab M, Fedirko V, Kaaks R, et al. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. Hepatology. 2014;60(3):858-71. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27016>.
19. Leonardi LS, Miki Mochizuki F. Hepcentro. Colangiocarcinoma. 2001 [acceso 22/10/2020]:[aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.hepcentro.com.br/colangiocarcinoma.htm>
20. Joo I, Min Lee J, Hee Yoon J. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. Radiology. 2018;288(1):7-13. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171187>
21. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2009;29(3):683-700. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.293085729>
22. Katabathina VS, Flaherty EM, Dasyam AK, Menias CO, Riddle ND, Lath N, et al. Biliary Diseases with Pancreatic Counterparts: Cross-sectional Imaging Findings RadioGraphics. 2016;36(2):374-92. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.2016150071>
23. Banales JM. "Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management." Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:1-32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>.
24. Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. Hepatobiliary Surg Nutr. 2014;3(1):18-34. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05>
25. PDQ® sobre el tratamiento para adultos. PDQ Tratamiento del cáncer de vías biliares (colangiocarcinoma). Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2019 [acceso 23/10/2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/>

26. Macías Gómez CA. Diagnóstico y manejo endoscópico de las complicaciones biliares postoperatorias. Rev Col Gastroenterol. 2004 [acceso 23/10/2020];19(2):94-9. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572004000200006&lng=en.
27. Pertejo Pastor V, Sala F. Tumores y estenosis del árbol biliar. En: Ponce J, Asociacion Española de Gastroenterología, editores. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2da. Ed. Barcelona: AEG; 2006. p. 393-404.
28. Mercado MA. Manejo de las estenosis benignas y malignas de las vías biliares. Rev Gastroenterol México. 2011 [acceso 23/10/2020];76(2):120-5. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-manejo-estenosis-benignas-malignas-vias-articulo-X0375090611243245>
29. Sharma P, Yadav S. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. Ann Gastroenterol. 2018;31(2):231-6. DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0233>.
30. Plentz RR, Malek NP. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015;29(2):245-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.02.001>.
31. Chinchilla-López P, Aguilar-Olivos NE, García-Gómez J, Hernández-Alejandro KK, Chablé-Montero F, Motola-Kuba D, et al. Prevalence, Risk Factors, and Survival of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Ann Hepatol. 2017;16(4):565-8. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.0293>
32. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2008;10(2):77-82. DOI: <https://doi.org/10.1080/13651820801992641>
33. Burgos San JL. Colangiocarcinoma: Actualización, diagnóstico y terapia. Rev. Méd. Chile. 2008 [acceso 23/10/2020];136(2):240-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872008000200015&lng=es.
34. De oliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011;53(4):1363-71. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24227>

35. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, Vauthey JN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17(8):691-9. DOI: <https://doi.org/doi: 10.1111/hpb.12450>.
36. Cravo M. Is CA 19-9 of any help in the management of cholangiocarcinoma? *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2017;24(3):108-9.
37. Öter V, Özer İ, Dalgıç T, Binarbaşı C, Ulaş M, Bostancı EB, et al. Results of positive proximal margin after resection for hilar cholangiocarcinoma: An analysis of 42 cases. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(1):88-94. DOI: <https://doi.org/doi: 10.5152/tjg.2018.17752>.
38. Luo J. A new Clinical Classification of Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Open Access J Surg*. 2017;2(4):1-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.19080/OAJS.2017.02.555594>.
39. Leelawat K, Sakchinabut S, Narong S, Wannaprasert J. Detection of serum MMP-7 and MMP-9 in cholangiocarcinoma patients: evaluation of diagnostic accuracy. *BMC Gastroenterol*. 2009 [acceso 23/10/2020];9:30. DOI: <https://doi.org/doi/10.1186/1471-230X-9-30>.
40. Bamrungphon W, Prempracha N, Bunchu N, Rangdaeng S, Sandhu T, Srisukho S, et al. A new mucin antibody/enzyme-linked lectin-sandwich assay of serum MUC5AC mucin for the diagnosis of cholangiocarcinoma. *Cancer Lett*. 2007;18;247(2):301-8. DOI: <https://doi.org/doi: 10.1016/j.canlet.2006.05.007>.
41. Hänninen EL, Pech M, Jonas S, Ricke J, Thelen A, Langrehr J, et al. Magnetic resonance imaging including magnetic resonance cholangiopancreatography for tumor localization and therapy planning in malignant hilar obstructions. *Acta Radiol*. 2005;46(5):462-70. DOI: <https://doi.org/10.1080/02841850510021625>.
42. Knoefel WT, Prenzel KL, Peiper M, Hosch SB, Gundlach M, Eisenberger CF, et al. Klatskin tumors and Klatskin mimicking lesions of the biliary tree. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(8):658-61. DOI: [https://doi.org/doi: 10.1016/s0748-7983\(03\)00148-3](https://doi.org/doi: 10.1016/s0748-7983(03)00148-3).
43. Dumitrascu T, Ionescu M, Ciurea S, Herlea V, Lupescu I, Popescu I, et al. Klatskin-mimicking lesions--a case series and literature review. *Hepatogastroenterol*. 2010;57(101):961-7.

44. Hu H, Zhou R, Shrestha A, Tan Y, Ma W, Yang Q, et al. Relationship of tumor size with pathological and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(62):105011-9. DOI: <https://doi.org/doi:10.18632/oncotarget.22054>.
45. Are C, Gonen M, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Differential diagnosis of proximal biliary obstruction. *Surgery*. 2006;140(5):756-63. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1016/j.surg.2006.03.028>.
46. de Jong MC, Marques H, Clary BM, Bauer TW, Marsh JW, Ribero D, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer*. 2012;118(19):4737-47. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.27492>
47. Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(1):55-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10434-000-0055-4>
48. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y, Katsube T, Suga T, et al. Magnetic resonance imaging of acute biliary disorders. *Radiographics*. 2007;27(2):477-95. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.272055148>
49. Farges O, Fuks D, Le Treut YP, Azoulay D, Laurent A, Bachellier P, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group. *Cancer*. 2011;117(10):2170-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.25712>
50. Klaus DG, Carvalho DC, Volpato MG, Menegali AT, Souza Jaime CG, Franzon O, et al. Derivação biliodigestiva no tratamento do tumor de Klatskin. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* 2009;22(2):133-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202009000200015>.
51. Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM, et al. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):872-80. DOI: <https://doi.org/10.1245/aso.2006.05.053>
52. Tsalis K, Parpoudi S, Kyziridis D, Ioannidis O, Savvala NA, Antoniou N, et al. Klatskin tumors and "Klatskin-mimicking lesions": our 22-year experience. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(2):121-8. DOI: <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5749/2018>

53. Serrablo A, Tejedor L. Outcome of surgical resection in Klatskin tumors. World J Gastrointest Oncol. 2013;15(7):147-58. DOI: <https://doi.org/doi:10.4251/wjgo.v5.i7.147>.
54. Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, Herzog C, Zangos S, Hintze RE, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. Eur Radiol. 2006;16(10):2317-25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0139-4>
55. Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R, Wiedenmann B, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. Gastrointest Endosc. 2001;53(1):40-6. DOI: <https://doi.org/10.1067/mge.2001.111388.46>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Héctor Alejandro Céspedes Rodríguez y Héctor Rafael Céspedes Rodríguez:

Búsqueda de la información y conformación del artículo.