

INVESTIGACIONES ORIGINALES/*Original Research*

Aspectos epidemiológicos y clínicos del Colangio carcinoma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, 2006 - 2012

Epidemiological and clinical aspects of Cholangio carcinoma in the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins EsSalud, 2006 - 2012

Lucía Mirelle A. García Ríos,¹ Oscar Frisancho Velarde²

RESUMEN

Objetivo. Determinar el comportamiento epidemiológico y clínico del Colangiocarcinoma (CCA) en un hospital referencial como el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud en el periodo del 2006 al 2012 en Lima-Perú. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo longitudinal en base a la recopilación de datos registrados en las historias clínicas de los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, cuyo diagnóstico definitivo se haya establecido bajo la codificación internacional CIE 10 con el código 24.0 ó también conocido como Neoplasia Maligna de Vía Biliar o Colangiocarcinoma, comprendidos entre el año 2006 al 2012. El universo de estudio fue de 90 pacientes (2006-2012) de los cuales se calculó como tamaño de muestra válido a 60 de ellos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados.** En relación a los resultados, muchos de los aspectos epidemiológicos difieren de lo estudiado en otras poblaciones, sobretodo las pertenecientes al continente Asiático, donde se pueden encontrar asociados factores de riesgo como Colangitis Esclerosante Primaria o la presencia de parásitos propios de la localidad. Así también la incidencia, prevalencia y distribución por grupo étnico y por género, mortalidad y tiempo de sobrevida varían en relación a características diagnósticas y estudios realizados previamente en países como Japón, China e Israel. **Conclusiones.** Se concluye que el Colangiocarcinoma es una neoplasia de vía biliar con una incidencia de 1 caso nuevo /100,000 habitantes en nuestro país. Se describe una predominancia de aparición en personas de sexo femenino y ello se incrementa a partir de la sexta década de la vida. En nuestra población se asocia a antecedentes de litiasis vesicular, hepatitis viral y colecistectomía previa en su mayoría. Clínicamente el CCI se asocia más a disminución de peso, mientras que en el CCE predomina la ictericia. La mayoría de pacientes son diagnosticados en estadios avanzados III y IV, presentándose una mortalidad elevada y un tiempo de sobrevida de 1 mes y un máximo de 73 meses.

Palabras clave: Colangiocarcinoma (CCA); Colangiocarcinoma intrahepático(CCI); Colangiocarcinoma extrahepático (CCE).

SUMMARY

Objective. To determine the epidemiological and clinical behavior of cholangiocarcinoma (CCA) in a reference hospital as Edgardo Rebagliati Martins National Hospital-EsSalud in the period from 2006 to 2012 in Lima, Peru. **Material and methods.** A longitudinal descriptive retrospective study based on the collection of data recorded in the medical records of patients in the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins whose final diagnosis is established under international coding CIE 10 with the code 24.0 or also known as malignancy of Biliary or cholangiocarcinoma, ranging from 2006 to 2012. The study group was 90 patients (2006-2012) which was calculated as valid sample size to 60 of them met the Inclusion and exclusion criteria. **Results.** In relation to the results, most of the epidemiological differ from what has

1. Médica cirujana general, Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma.
2. Gastroenterólogo HERM-Essalud, Docente de Medicina de la Universidad Ricardo Palma.

been studied in other populations, especially those belonging to the Asian continent, where you can find associated risk factors such as primary sclerosing cholangitis or the presence of own parasites town. So the incidence, prevalence and distribution by age group and gender, mortality and survival time varies in relation to diagnostic features and previous studies in countries like Japan, China and Israel. **Conclusions.** Cholangiocarcinoma is a cancer of bile duct with an incidence of 1 new case / 100,000 inhabitants in our country. The predominance of appearance in person of the female sex is described and it is increased from the sixth decade of life. In our population it is associated with a history of cholelithiasis, viral hepatitis and previous cholecystectomy mostly. CCI is associated clinically more weight loss, while the predominant CCE with jaundice. Most patients are diagnosed in advanced stages III and IV, presenting a high mortality and survival time of 1 month and a maximum of 73 months.

Key words: Cholangiocarcinoma (CCA); Intrahepatic cholangiocarcinoma (CCI); Extrahepatic cholangiocarcinoma (CCE).

INTRODUCCIÓN

El Colangiocarcinoma (CCA) es una neoplasia maligna hepática primaria que se origina de la transformación neoplásica de las células epiteliales de los conductos biliares intra y/o extra hepáticos. Descrita por primera vez en 1840 por Durand Fardel¹ y que fue diferenciado y distinguido del Hepatocarcinoma recién en 1911.^{2,3}

Puede clasificarse de acuerdo a su localización anatómica en dos grandes grupos. Si se desarrolla dentro del parénquima hepático hasta el ligamento hepatoduodenal o borde libre del epiplón menor, donde se encuentra el inicio de la vía biliar principal, se denomina colangio-carcinoma intrahepático (CCI), mientras que su localización fuera del ligamento hepatoduodenal hasta la parte medial posterior de la porción descendente del duodeno, donde desemboca la porción intrapancreática del conducto colédoco en la ampolla hepatopancreática o de Vaters, se denomina colangiocarcinoma extrahepático (CCE).^{4,5,6}

Asimismo, el CCE se subdivide de acuerdo al límite establecido por el conducto biliar común posterior al ligamento Hepatoduodenal, en Hiliar o también llamada Tumor de Klatskin (2cm por dentro de la bifurcación del conducto biliar común) o en distal, que a su vez puede ser dividido en medio (debajo del conducto cístico hasta antes de la porción intrapancreática) o distal propiamente dicho (la porción intrapancreática) con respecto a la porción del conducto colédoco que abarque.^{6,7,8}

En relación a los factores de riesgo, la colangitis esclerosante primaria (CEP) es el factor de riesgo más importante de colangiocarcinoma en el mundo occidental.^{9,10} Por otro lado también se mencionan factores como anomalías congénitas del árbol

biliar: el quiste coledociano, la enfermedad de Caroli y las anomalías de la unión pancreatobiliar.^{11,12}

Asimismo la litiasis de la vía biliar y su asociación al CCA es importante. Se describe que las células carcinomatosas se distribuyen a lo largo del conducto biliar que contiene el cálculo. Se han descrito alteraciones moleculares tales como inactivación del p16, incrementada expresión del COX-2, Prostaglandinas E-2, sobreexpresión del proto-oncogen C-Met y falta del supresor tumoral Homeobox gen 2 caudal relacionado.¹³ Además se menciona que características como el tamaño del cálculo, calcificación del epitelio de la vesícula biliar (Vesícula de Porcelana) y duración de la enfermedad inflamatoria aumentarían la incidencia del CCA.¹⁴

Otros factores de riesgo son: infecciones virales hepáticas como hepatitis B y C; infecciones por parásitos como *Clonorchis sinensis* u *Ophistorchis viverrini*; enfermedades como la cirrosis hepática y cirrosis biliar primaria. Así como factores de riesgo como el consumo de tabaco y/o alcohol entre los más importantes.

Todos los factores de riesgo mencionados tienen en común el condicionar una inflamación crónica del epitelio de la vía biliar que a largo plazo predispone a la transformación de los colangiocitos en células neoplásicas. La inflamación crónica y la colestasis se han relacionado con el proceso de carcinogénesis en el colangiocarcinoma.

Ambas condiciones promueven la formación de los cuatro fenotipos principales del cáncer:¹ proliferación celular autónoma;² invasión/metástasis;³ evasión de la senectud o envejecimiento celular;⁴ y evasión de la muerte celular.^{15,16}

Una variedad de alteraciones moleculares se han descrito en la formación de estos fenotipos carcinogénicos.^{15, 16, 17}

La inflamación crónica resulta en la expresión de múltiples citoquinas y quimiocinas por los colangiocitos y las células inflamatorias.^{15, 16, 17, 18}

El diagnóstico de colangiocarcinoma es difícil de hacer debido al curso silencioso que caracteriza a su crecimiento, la baja especificidad de las modalidades diagnósticas y la falta de criterio diagnósticos absolutos. La mayoría de los pacientes con Colangiocarcinoma desarrollan sintomatología solo en estadios avanzados de la enfermedad, y la presentación clínica depende del estadio tumoral, de la localización y del patrón de crecimiento.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) y OMS establecieron un sistema que describe el estadiaje del cáncer del conducto de vía biliar o Colangiocarcinoma (TNM). Actualmente existen 3 diferentes clasificaciones en relación a su localización: colangiocarcinoma intrahepático, perihiliar y el extrahepático distal.

El marcador tumoral más empleado para el diagnóstico es el antígeno carbohidrato (CA 19.9). Sin embargo también puede elevarse en presencia de otras neoplasias así como condiciones benignas. Es así que el diagnóstico requiere un alto nivel de sospecha del cuadro clínico apropiado y la confirmación de la constelación clínica, laboratorial, endoscópica y radiológica (PCRE, colangiografía, TEM helicoidal, colangiografía transperitoneo hepática).⁹

Descripción del Estudio

Tipo del Estudio

Descriptivo, retrospectivo longitudinal.

Objetivo General

Determinar el comportamiento epidemiológico y clínico del Colangiocarcinoma en un hospital referencial como el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Seguridad Social en el periodo del 2006 al 2012 en Lima-Perú.

Objetivos Específicos

a. Determinar la incidencia del colangiocarcinoma en la población adscrita al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2006 al 2012.

b. Establecer la distribución por sexo del

Colangiocarcinoma en la población estudiada.

c. Determinar la distribución por grupos etáreos del Colangiocarcinoma en la población de estudio.

d. Determinar las enfermedades intercurrentes, descritas en la literatura como factores de riesgo de Colangiocarcinoma, que prevalezcan en el grupo estudiado.

e. Determinar las principales manifestaciones clínicas que prevalecen en el grupo de estudio.

f. Determinar el Estadio clínico del Colangiocarcinoma en la población estudiada.

g. Determinar la tasa de mortalidad y la morbilidad del Colangiocarcinoma del grupo estudiado.

h. Determinar el tiempo de supervivencia del Colangiocarcinoma de la población estudiada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo longitudinal en base a la recopilación de datos registrados en las historias clínicas pertenecientes a los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, cuyo diagnóstico definitivo se haya establecido bajo la codificación internacional CIE 10 con el código 24.0 ó también conocido como neoplasia maligna de vía biliar o colangiocarcinoma, comprendidos entre el año 2006 al 2012.

Universo de estudio, selección y tamaño de muestra

- Universo: La totalidad de pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma admitidos en todos los centros hospitalarios de la Red Nacional del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud durante el periodo 2006 al 2012.
- Tamaño de la muestra: Para el cálculo del tamaño de la muestra que sustente la validación estadística del presente estudio se aplicará la fórmula del error estándar de un porcentaje. Se desea calcular una muestra con el 95% de intervalo de confianza y sin cometer un error admisible mayor de 5%. Se utiliza como indicador de referencia el porcentaje de incidencia del 3% del colangiocarcinoma

dentro de la población general en Chile y Argentina. Aplicada la fórmula, el número de pacientes necesarios para validar el presente estudio es de 47.

- Entonces, tomándose en cuenta que el universo es de 90 pacientes para el período 2006 al 2012; tomamos en cuenta 60 pacientes como seleccionados ya que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna originada del epitelio de los conductos biliares (Colangiocarcinoma).

Criterios de Exclusión

Pacientes con hepatocarcinoma.
 Pacientes con diagnóstico de cáncer de ampolla de Vaters.
 Pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas.
 Pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar.
 Pacientes con diagnóstico de cáncer metastásico de origen distinto al epitelio de conductos biliares.
 Pacientes con historia clínica incompleta.

Análisis de Resultados

Se utilizará la estadística descriptiva: se emplearán medidas de tendencia central y medidas de dispersión de la desviación estándar, así como datos de distribución de frecuencia
 Se utilizará el Software SPSS versión 20 de Microsoft Windows para análisis univariable, bivivariable y aplicación de Chi cuadrado y otros indicadores estadísticos, con un grado de confianza de 95%. Se usará como herramienta accesoria al diseño de tablas y gráficos el programa de Microsoft Excel versión 8.0.

RESULTADOS

- La incidencia Anual de CCA en el presente estudio fue de 1 caso nuevo / 100 000 habi. La Prevalencia de Periodo 2006 al 2012 fue de 7 casos / 100,000 habi.
- De los 60 casos seleccionados la distribución por sexo encontrada fue de la siguiente manera:
 Sexo femenino correspondieron 35 casos (58.3%).
 Sexo masculino correspondieron 25 casos (41.7%).

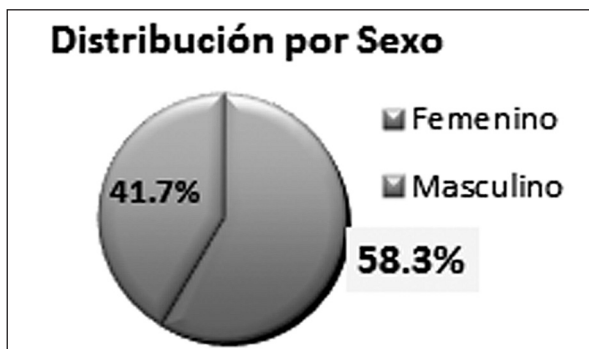


Figura 1. Distribución por sexo del colangiocarcinoma

La distribución de los pacientes de sexo femenino es mayor en comparación a los pacientes masculinos, determinando una proporción de 1.4 mujeres / 1 varón en la población de estudio.

- En relación a la distribución de los pacientes por grupo etáreo, los resultados obtenidos fueron:

Tabla 1. Distribución por grupo etáreo del colangiocarcinoma

Grupo Etáreo	Porcentaje (%)
20-29 años	1.7
30-39 años	1.7
40-49 años	3.3
50-59 años	10.0
60-69 años	21.7
70-79 años	33.3
80-89 años	28.3

En el presente cuadro observamos una mayor incidencia de colangiocarcinoma a partir de la sexta década de la vida (21.7%), alcanzando un pico máximo de 33.3% en la séptima década de la vida y observándose un acumulado del 61.7% de la muestra estudiada que oscilaría entre los 70 y 89 años.

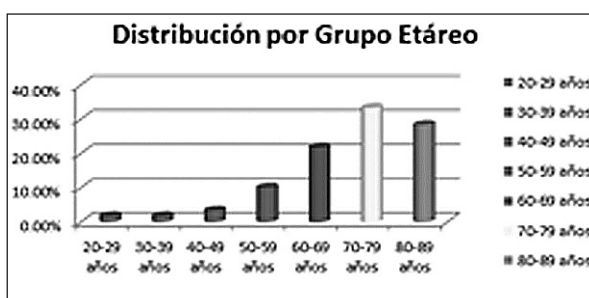


Figura 2. Distribución por grupo etáreo del colangiocarcinoma

De acuerdo a las características de la población, se determinaron que las principales enfermedades intercurrentes descritas como factores de riesgo en colangiocarcinoma fueron:

Tabla 2. Enfermedades intercurrentes en pacientes con CCA

Enfermedades intercurrentes	Casos	%
Litiasis Vesicular	30	50%
Colecistectomía	17	28.30%
Alcohol	15	25%
Tabaco	10	16.70%
Hepatitis	8	13.40%
Fiebre Tifoidea	6	10%
Cirrosis	4	6.70%

Cabe resaltar que el 50% de los pacientes en el presente estudio tuvieron como antecedente a la litiasis vesicular, mientras que 28.3 % habían sido colecistectomizados de manera previa.

Por otro lado el 25% y 16.7% de la población estudiada, manifestaron antecedentes de consumo de alcohol y tabaco respectivamente.

Tabla 3. Enfermedades intercurrentes en colangiocarcinoma intrahepático

Enfermedades intercurrentes en CCI	Casos	%
Litiasis Vesicular	2	28.50%
Hepatitis viral	2	28.50%
Colecistectomía	2	28.50%
Fiebre Tifoidea	1	14.20%
Tabaco	1	14.20%
Alcohol	1	14.20%

En relación al de colangiocarcinoma intrahepático fueron la litiasis vesicular (28.5%), la infección por hepatitis viral (28.5%) (1 caso tipo HVA y 1 caso tipo HVB) y el antecedente de colecistectomía (28.5%) los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia.

Tabla 4. Antecedentes en colangiocarcinoma extrahepático

Antecedentes en CCE	Casos	%
Litiasis Vesicular	28	52.80%
Colecistectomía	15	28.30%
Alcohol	14	26.40%
Tabaco	9	16.90%
Hepatitis	6	11.30%
Fiebre Tifoidea	5	9.40%
Cirrosis	4	7.50%
Litiasis Vía Biliar	1	1.90%

Con respecto al colangiocarcinoma extrahepático los más frecuentes fueron: litiasis vesicular (52.8%), colecistectomía previa (28.3%), consumo de alcohol (26.4%) y consumo de tabaco (16.9%).

En relación a las manifestaciones clínicas predominantes en el presente estudio de manera general, se observaron los siguientes resultados:

En el colangiocarcinoma intrahepático, los pacientes presentaron como manifestaciones clínicas principales lo siguiente:

Tabla 5. Manifestaciones clínicas en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático

Manifestaciones Clínicas	%
Baja de Peso	57%
Dolor Hipocondrio Derecho	43%
Dolor a la palpación Hipocondrio Derecho	43%
Coluria	29%
Dolor Epigástrico	29%

Se observa que los síntomas y signos predominantes en el colangiocarcinoma intrahepático son: baja de peso (57%), dolor en hipocondrio derecho (43%) y dolor a la palpación en el hipocondrio derecho (43%).

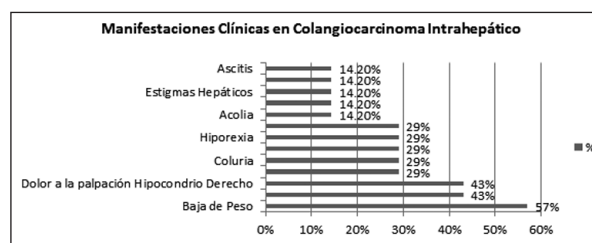


Figura 3. Manifestaciones clínicas en colangiocarcinoma intrahepático

Con respecto al colangiocarcinoma extrahepático, los pacientes presentaron las siguientes manifestaciones clínicas de manera predominante.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas de colangiocarcinoma extrahepático

Manifestaciones Clínicas	%
Ictericia	94%
Baja de Peso	81%
Coluria	74%
Dolor Hipocondrio Derecho	55%
Acolia	42%
Dolor a la palpación Hipocondrio Der.	40%

En el CCE se observa que los síntomas y signos predominantes son: ictericia (94%), baja de peso (81%), coluria, (74%), dolor en hipocondrio derecho (55%) y acolia (42%).



Figura 4. Manifestaciones clínicas del colangiocarcinoma extrahepático

Pruebas de laboratorio

En relación a los pacientes que al momento de su diagnóstico presentaron niveles de bilirrubina total a predominio de bilirrubina directa de forma elevada en sangre (Valor normal BT: 0.3-1.9 mg/dl), condicionando un cuadro de hiperbilirrubinemia, se encontró:

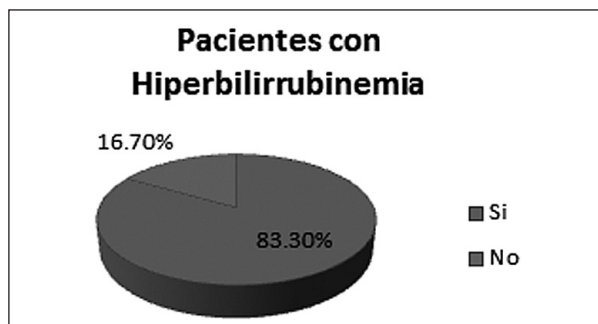


Figura 5. Pacientes con hiperbilirrubinemia al momento del diagnóstico de colangiocarcinoma

Se ha determinado que de 60 pacientes en el presente estudio, 50 de ellos (83.3%) ingresó al momento de su diagnóstico con un valor elevado de bilirrubina total sérica (BT > 1.9 mg/dl) a predominio de la bilirrubina directa, siendo ello importante porque permite establecer la presencia de un cuadro de colestasis biliar, que coincide con el elevado número de pacientes que ingresó con un cuadro sintomatológico de ictericia (50 pacientes).

Se determinó el nivel de albúmina sérica (valor normal: 3.4-5.4 g/dl) en los pacientes que fueron diagnosticados con Colangiocarcinoma, dosándose al momento del diagnóstico y resultando lo siguiente:

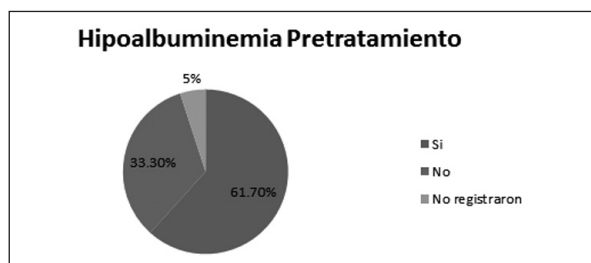


Figura 6. Hipoalbuminemia en pacientes con colangiocarcinoma

En relación a lo observado en el gráfico, se infiere que del total de pacientes en el presente estudio (60 pacientes), 37 casos (61.7%) registraron valores pre terapéuticos de albúmina sérica por debajo del valor normal (Albúmina < 3.4 g/dl), característica que debe tomarse en cuenta ya que un estado de hipoalbuminemia podría determinar el curso de recuperación del paciente, ya que es uno de los factores que definen su estado nutricional. Por otro lado, 20 pacientes (33.2%) presentaron valores normales de albúmina sérica y a 3 casos (5%) no se les tomó dicha prueba de laboratorio.

En relación a los niveles de hemoglobina (Valor normal mujer: 12.1-15.1 g/dl; varón: 13.8-17.2 g/dl), se determinó si existía o no anemia de acuerdo a la distribución por sexo para establecer una relación con el estado nutricional de los pacientes con CCA, resultando:

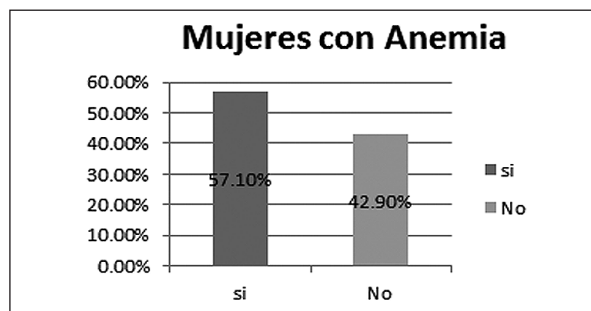


Figura 7. Mujeres con diagnóstico de colangiocarcinoma y anemia

Se demuestra que en ambos géneros, tanto en la población femenina como la masculina, la gran mayoría de pacientes presentaron un cuadro de anemia al inicio o durante el curso de la enfermedad, señalándose que 20 mujeres (57.1%) y 20 varones (80%) presentaron valores de hemoglobina por debajo de los normal.

Con respecto al estado inmunológico de los pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma, se estableció el nivel porcentual de linfocitos (VN:

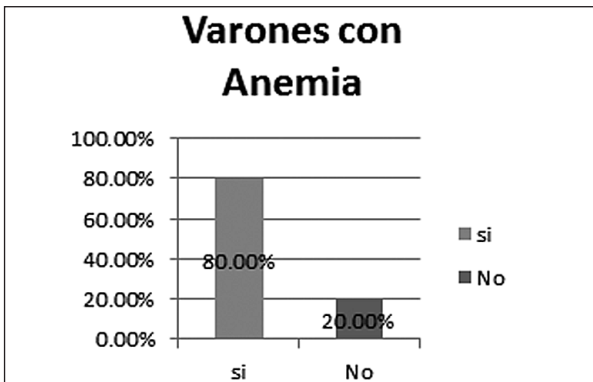


Figura 8. Varones con diagnóstico de colangiocarcinoma y anemia

25%-35%) con el fin de establecer si existe relación entre la neoplasia y un estado de Linfopenia, dando como resultado:

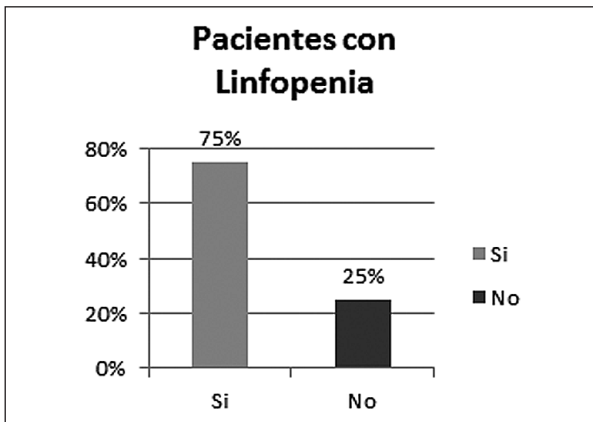


Figura 9. Linfopenia en pacientes diagnosticados con colangiocarcinoma

Se observa que del total de pacientes con CCA, 45 de ellos (75%) presentaron un porcentaje de linfocitos inferior al valor normal, determinándose un estado de linfopenia, el cual refleja que la mayoría de pacientes con este diagnóstico presentan un estado inmunológico disminuido y podría influenciar en su morbilidad y en el tiempo de sobrevivida.

Se determinó en el total de los pacientes diagnosticados con colangiocarcinoma, el número de individuos que al momento de su diagnóstico cursaron con niveles, por encima del valor normal, de fosfatasa alcalina (VN: 44-147 UI/L), como indicador de un patrón colestásico relacionado a la neoplasia subyacente fue de: (ver gráfico 10).

Se determina que del total de pacientes, 57 de ellos (95%) al momento del diagnóstico presentó un nivel elevado de fosfatasa alcalina sérica. Por otro lado, solo 3 pacientes (5%) no lo hizo.

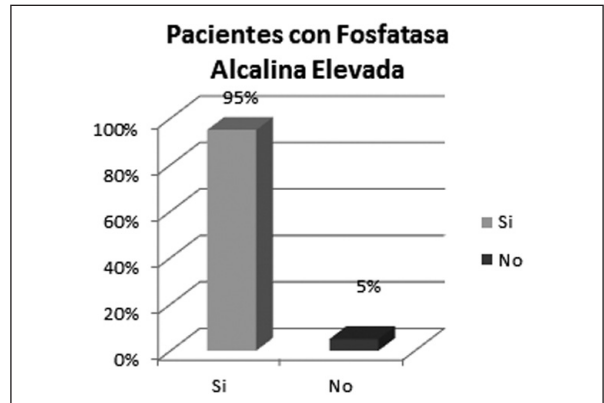


Figura 10. Pacientes diagnosticados de Colangiocarcinoma con Fosfatasa Alcalina Elevada (>147 UI/L)

En relación al marcador tumoral Ca 19.9 (valor normal 0 a 37 U/ml), se encontró que dicha prueba fue realizada en la casi totalidad de pacientes, encontrándose niveles de significado diagnóstico en 33 pacientes (55%) y valores mayores a 1200 U/ml en 12 pacientes, de los cuales 10 de ellos pertenecían al colangiocarcinoma extrahepático y 2 al colangiocarcinoma intrahepático.

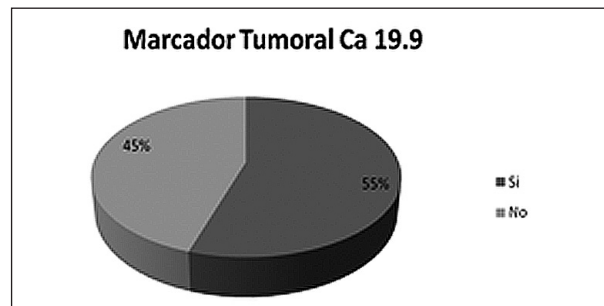


Figura 11. Pacientes con marcador tumoral Ca 19.9 positivo para el diagnóstico de colangiocarcinoma

En relación a la determinación del estadio clínico de los 60 casos de CCA, he utilizado la clasificación recomendada por la OMS descrita en el marco teórico. En tal sentido los hallazgos fueron los siguientes:

Tabla 7. Distribución de casos de Colangiocarcinoma en relación al estadio clínico TNM

Estadio Clínico TNM	%
I	3.30%
II	26.70%
III	28.30%
IV	33.40%
No estadio clínico	8.30%

Los estadios clínicos hallados en una mayor frecuencia, corresponde al estadio IV (33.3%) seguido del estadio III (28.3%) y. Y en menor proporción el estadio II con 26.7%.

En relación a la morbilidad, los hallazgos fueron los siguientes en el presente estudio:

Tabla 8. Pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma que presentaron algún tipo de morbilidad

Morbilidad	%
Si	13.30%
No	86.70%

Con relación a la morbilidad del total de pacientes estudiados, se observa que durante la etapa de diagnóstico, tratamiento quirúrgico o procedimiento paliativo inmediato, encontramos una tasa de morbilidad de 13% (8 pacientes).

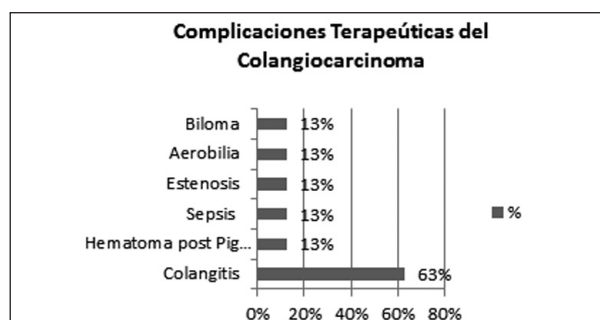


Figura 12. Frecuencia de complicaciones terapéuticas en el colangiocarcinoma

Las complicaciones descritas se presentaron en el grupo de pacientes con colangiocarcinoma extrahepático. No hubo hallazgos de complicaciones relacionadas a colangiocarcinoma intrahepático. Como puede observarse en los hallazgos resaltados en la gráfica previa se infiere que la colangitis por procedimiento terapéutico paliativo fue la complicación más frecuente que incidió en la tasa de morbilidad.

En relación a la mortalidad encontrada en el estudio, resultó que 40 pacientes han fallecido (66.6%) y 20 pacientes permanecen aún vivos al terminar el estudio (33.4%).

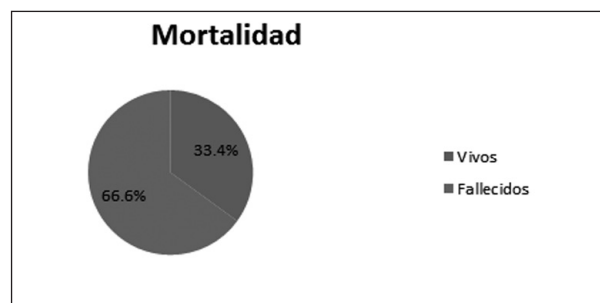


Figura 13. Tasa de mortalidad del colangiocarcinoma

El tiempo de supervivencia promedio de la muestra estudiada es de 14 meses (un año y dos meses).

El tiempo mínimo de supervivencia fue de un mes (1 mes), en 7 pacientes de los cuales 3 de ellos pertenecían al grupo de Colangiocarcinoma Intrahepático, 3 al grupo de CCE tipo Klastkin y 1 al grupo de CCE Distal. Todos los pacientes considerados fueron diagnosticados a partir de estadios clínicos avanzados (III-IV).

Por otro lado el máximo tiempo de supervivencia fue de 73 meses (seis años y un mes), cifra que alcanzó una paciente perteneciente al grupo de CCE Distal, de 79 años de edad, quien fue diagnosticada en el mes de Enero del año 2006

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados encontrados en esta investigación se pudo establecer que la incidencia anual de colangiocarcinoma en la población estudiada fue de 1 caso nuevo / 100,000 habitantes y que la prevalencia de periodo (2006-2012) fue de 7 casos / 100,000 habitantes. Estos resultados son concordantes con lo señalado por la literatura hace algunos años ya que hace aproximadamente 10 años se reportaba que esta neoplasia tenía una incidencia a 1-2 casos / 100 000 habitantes en los países de Occidente,^{20,21} a diferencia de lo señalado en estudios realizados en poblaciones de Israel y Japón²² donde se reportaba que la incidencia anual fue de 5.5 /100000 en Japón y de 7.3/ 100000 en Israel.²³

En relación a la distribución por sexo, se registró un mayor número de casos de sexo femenino en un 55%, mientras que la prevalencia en pacientes de sexo masculino fue de 45%. La proporción encontrada es de 1.4 mujeres/ 1 varón a favor del sexo femenino. Estos hallazgos son significativamente distintos a lo reportado en la literatura, la cual describe que la prevalencia mayoritaria es a favor del sexo masculino, cuya proporción es de 1.3 varones / 1 mujer,²² y otros reportes donde especifican que el 52 al 54 % de casos de colangiocarcinoma se observan en pacientes varones.²⁴

Con respecto a la prevalencia del colangiocarcinoma intrahepático se encontró un mayor número de casos en pacientes varones (4 casos de 7) lo que es concordante con lo mencionado en otras literaturas.^{25, 26} Por otro lado la prevalencia del colangiocarcinoma extrahepático en mi estudio

registró un predominio en pacientes de sexo femenino, cuya proporción fue de 1.5 mujeres/1 varón, lo cual difiere de lo reportado en otros estudios donde señalan una proporción similar entre pacientes de sexo masculino y femenino.²⁷

En cuanto a la distribución por grupos etáreos, si bien es cierto en el presente estudio, el Colangiocarcinoma empieza a incrementar su incidencia a partir de la sexta década de la vida, la incidencia más alta se registra entre la séptima y octava década de la vida (33.3% y 28.3% respectivamente) dando un acumulado total de 61.6% de los casos, a diferencia de lo señalado en la literatura que menciona que la edad de presentación promedio es a los 50 años y que en los países Occidentales el diagnóstico de colangiocarcinoma se realiza en personas mayores de 65 años de manera predominante.²⁴

Asimismo se registró en un estudio realizado en China que el paciente más joven tenía 26 años y que el más anciano con la enfermedad tenía 90 años,²⁸ coincidiendo con lo observado en este estudio, que registró al paciente más joven de 29 años al ser diagnosticada de colangiocarcinoma tipo Klatskin tipo II y a la paciente más anciana que tenía 92 años al ser diagnosticada de colangiocarcinoma tipo Klatskin tipo II.

Por otro lado al realizar el análisis de los factores de riesgo en la población estudiada, se encontró que la litiasis vesicular tiene una gran relevancia tanto para los casos de colangiocarcinoma intrahepático como para el colangiocarcinoma extrahepático. Esto guarda concordancia con aquellas teorías sobre la patogenia del colangiocarcinoma que plantean que la litiasis de la vía biliar está asociada con CCA, al ser un factor crónico irritativo, siendo ello largamente reconocido. Asimismo, se han descrito alteraciones moleculares tales como inactivación del p16, incrementada expresión del COX-2, Prostaglandinas E-2, sobreexpresión del proto-oncogen C-Met y falta del supresor tumoral Homeobox gen 2 caudal relacionado, siendo este aspecto fisiopatológico respaldado por diversos estudios que vinculan estrechamente la inflamación crónica del conducto biliar y el desarrollo de colangiocitos de características malignas.^{29, 30}

Para el colangiocarcinoma intrahepático, se ha descrito como factor de riesgo el antecedente de hepatitis viral tipo B. En mi estudio encontré un caso de CCI con un antecedente de infección por hepatitis B y un caso de CCI con antecedente de

infección por hepatitis A. En el estudio realizado en China, se encontró una prevalencia de hepatitis B con HBsAg positivo que había incrementado de 9% a 48% de CCI comparado con la población normal.³¹

En cuanto al consumo de alcohol y tabaco como parte del estilo de vida moderno, también se encontró relacionado como un factor de riesgo significativo (25% de los casos), principalmente para el caso del colangiocarcinoma extrahepático. Así lo señala la literatura al mencionar que se ha identificado la ingesta de más de 80 gramos de alcohol por día como un factor de riesgo independiente al colangiocarcinoma intrahepático y al extrahepático, mientras que el consumo de tabaco ha demostrado ser un factor independiente del colangiocarcinoma intrahepático en varios estudios.^{32, 33, 34}

Cabe resaltar que la literatura menciona en otros países como factor de riesgo predominante relacionado con el colangiocarcinoma, a la Colangitis Esclerosante Primaria, la cual ha alcanzado un porcentaje de hasta 40 % de casos,^{35, 36, 37, 38} sin embargo en nuestro país la realidad es distinta.

En relación a las manifestaciones clínicas en el presente estudio se encontró que en el colangiocarcinoma intrahepático predominaron la baja de peso (57%), el dolor en hipocondrio derecho (43%) y dolor a la palpación en hipocondrio derecho (43%); estos hallazgos guardan correlación con lo descrito en la literatura que señala que el síntoma predominante en el colangiocarcinoma intrahepático es el dolor abdominal.³⁹ Asimismo con respecto al colangiocarcinoma extrahepático encontramos como manifestaciones clínicas predominantes son la ictericia (94%), baja de peso y coluria. Estos hallazgos a su vez coinciden con lo reportado en otros estudios ya que registran como manifestación clínica predominante en más del 90% de casos a la ictericia.³⁹

En lo que respecta al estadio clínico mediante la valoración TNM recomendada por la OMS, se encontró que predomina los estadios clínicos IV (33.3%), seguido del estadio clínico III (28.3%) y finalmente el estadio clínico II (26.7%). Cabe destacar que en la literatura se reporta que la mayoría de los casos en estadios III y IV son de carácter irreseccable.

En cuanto a la mortalidad, esta es marcadamente elevada para los casos de colangiocarcinoma

intrahepático, en nuestro estudio la tasa de mortalidad fue de 100%, Pese a que el hospital Rebagliati cuenta con infraestructura y recursos humanos capacitados para realizar segmentectomía, lobectomía o trasplante de hígado, la razón fue que estos pacientes llegaron en estadios clínicos avanzados (III y IV). Ello coincide con lo mencionado en literaturas diferentes, donde resaltan que tasas de mortalidad de colangiocarcinoma se muestran elevadas, sobretodo en países como Chile y Japón.^{40, 41} En cuanto al colangiocarcinoma Extrahepático la mortalidad fue del 55% a predominio del colangiocarcinoma de localización proximal de la vía biliar o tumor de Klastkin.

En cuanto a los hallazgos de morbilidad estos fueron exclusivos de los casos de colangiocarcinoma extrahepático, (13%) atribuido principalmente a la colangitis debido a la realización de procedimientos terapéuticos paliativos con fines de drenaje biliar externo.

Con respecto al tiempo de supervivencia, se encontró en el presente estudio que el promedio general de supervivencia fue de 14 meses, lo cual difiere con lo señalado en la literatura, ya que menciona que la supervivencia lograda va de 2 a 12 meses.⁴² El menor tiempo de supervivencia fue de 1 mes y el mayor tiempo de supervivencia fue de 73 meses. Debe destacarse que el tiempo de supervivencia en relación al estadio clínico fue de: estadio I (55 meses), estadio II (24 meses), estadio III (9.9 meses), estadio IV (7 meses) lo que destaca la importancia de la necesidad de un diagnóstico temprano.

En conclusión, en el presente estudio la incidencia de colangiocarcinoma en la población adscrita a la Red Asistencial Rebagliati fue de 1 caso nuevo por cada 100,000 habitantes y la prevalencia de período 2006 al 2012 fue de 7 casos por cada 100 000 habitantes.

La distribución por sexo encontrada fue de 35 pacientes de sexo femenino (58.3%) y de 25 pacientes de sexo masculino (41.7%) con una proporción de 1.4 mujeres/ 1 varón. Lo que muestra una predominancia de esta neoplasia en pacientes de sexo femenino

La distribución por grupo etáreo del CCA mostró un incremento marcado a partir de la sexta década de la vida (21.7%) con un pico máximo entre los 70 y 79 años (33.3%), y en la octava década de la vida se encontró una incidencia de 28.3%, dando

estos hallazgos entre la séptima y octava década de la vida, un acumulado de 61.7%. Además se determinó que el paciente más joven del estudio tenía 29 años y el de mayor edad de todos los diagnosticados tenía 92 años.

En relación a las enfermedades intercurrentes consideradas en la literatura como factores de riesgo para CCA se encontró que en el CCI predominaban como antecedentes: litiasis vesicular (28.5%), hepatitis viral (28.5%) y la colecistectomía previa (28.5%). En relación al CCE, los antecedentes predominantes fueron: litiasis vesicular (52.8%) colecistectomía previa (28.3%), alcohol (26.4%) y tabaco (16.9%). Estos hallazgos muestran que la litiasis vesicular es una enfermedad intercurrente predominante en el colangiocarcinoma en nuestra población.

Con respecto a las manifestaciones clínicas encontradas en el colangiocarcinoma intrahepático predominaron la baja de peso (57%), el dolor en hipocondrio derecho (43%) y dolor a la palpación el hipocondrio derecho (43%). Mientras que en el colangiocarcinoma extrahepático, predominaron ictericia (94%), baja de peso (81%), coluria (74%), dolor en hipocondrio derecho (55%) y acolia (42%) Asimismo en relación a las pruebas de laboratorio, el marcador Ca 19.9 para la confirmación diagnóstica se mostró muy elevado en 33 pacientes (55%) y en el caso del colangiocarcinoma intrahepático, el 71.4% tuvo un valor muy útil para el diagnóstico, mientras que el 52.8% tuvo un valor significativo para el diagnóstico en el caso del colangiocarcinoma extrahepático.

En cuanto al estadio clínico se concluye que los pacientes diagnosticados con colangiocarcinoma se encontraban predominantemente en un estadio clínico TNM, según la OMS, de tipo IV (33.3%), seguido de el estadio III (28.3%); demostrándose que los pacientes acuden a consulta en estadios avanzados de la enfermedad. Cabe resaltar que el estadio clínico tipo IV (86%) predominó en el colangiocarcinoma intrahepático, así como en el colangiocarcinoma extrahepático de localización proximal mostró predominancia por el estadio IV, mientras que en el de localización distal predominó el estadio II.

Se determinó que en relación al grupo estudiado, solo el 13.3% de los pacientes con colangiocarcinoma extrahepático presentaron algún tipo de morbilidad, hallándose dentro del grupo de complicaciones más frecuentes a la colangitis

con carácter predominante (63%). Asimismo cabe resaltar que la causa más frecuente de las complicaciones fue la colocación del dispositivo pig tail como drenaje biliar externo, en aquellos pacientes que no tuvieron opción a un tratamiento quirúrgico con fines curativos. Asimismo, con respecto a la mortalidad, se determinó que del total de pacientes, el 66.60% de ellos fallecieron y que el 33.4% permanecieron vivos hasta el término del presente estudio. Se registró una mayor mortalidad en aquellos pacientes en estadio clínico IV (40%). A su vez se determinó que en pacientes intervenidos quirúrgicamente, la mortalidad es menor (36.9%), mientras que en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia, la mayoría de ellos fallecieron (55.5%).

En relación al tiempo de sobrevida encontrado, el promedio de supervivencia de los pacientes con colangiocarcinoma fue de 14 meses, alcanzándose un mínimo de sobrevida de 1 mes y un máximo de 73 meses. De la misma manera, al hacer el análisis bivalente se estableció que el mayor tiempo de sobrevida lo posee el estadio clínico tipo I con 55 meses, mientras que el estadio IV solo lograría 7 meses de sobrevida.

Recomendamos que el médico general debe tener en mente al colangiocarcinoma frente a un paciente mayor de 60 años de edad con ictericia colestásica, baja ponderal y con antecedentes de litiasis vesicular y/o colecistectomía.

Así mismo es importante el diagnóstico temprano y un estadiaje precoz, la ampliación de nuevos estudios sobre esta neoplasia, cuya presentación no es tan infrecuente en nuestro país.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
- Goldzieher M, von Bokay Z. Der primaere Leberkrebs. *Virchows Arch* 1911;203:75-131.
- Yamagiwa K. Kenntnis des primaren parenchy: matosen Leberkarzinoms ("Hepatoma"). *Virchows Arch* 1911; 206: 437-67.
- Anatomía Humana Latarjet- Ruiz Liard 4ta edición - tomo 2. 2007. Sección XXII cavidad abdominal y sistema digestivo infradiaphragmatico. Capitulo 110. Páginas 1401
- Callea F, Sergi C, Fabbretti G, Brisigotti M, Cozzutto C, Medicina D. Precancerous lesions of the biliary tree. *J Surg Oncol Suppl* 1993; 3: 131-133
- Nakanuma Y, Minato H, Kida T, Terada T. Pathology of cholangiocellular carcinoma. In Tobe T, Kameda H, Okudaira M, and Ohto M, editors. Primary liver cancer in Japan. Tokyo: Springer-Verlag, 1994: 39-50
- Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965;38: 241-56.
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-73 [discussion: 473-5].
- Jarnagin W, Winston C. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 244-251
- Yachimski P, Pratt DS. Cholangiocarcinoma: natural history, treatment, and strategies for surveillance in high-risk patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 178-190
- Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009;15:4240-62.
- De Martel C, Plummer M, Franceschi S. Cholangiocarcinoma: descriptive epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 173-80
- Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis based on molecular mechanisms. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12(6):463-6.
- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 69-83
- Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology* 2003;37: 961-9.
- Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 2006;45:856-67.
- Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:127-37.
- Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 2. Molecular pathology and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1056-63
- Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores G. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. ; 8(9): 512-522. doi:10.1038/nrgastro.2011.131.
- Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002; 2: 10
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29
- Weber S, O'Reilly E, Abou-Alfa G, Blumberg L. Cancer of Bile Duct. En: Abeloff M (ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone 3rd Edition 2004; 202-14.
- Masako N, MD, Shigeyuki N MD, Kazuyoshi H MD, Toru T MD, Masanobu F MD, et al. Cholangiocarcinoma in the Distal Bile Duct: A Probable Etiologic Association with Choledocholithiasis. *Digestive Diseases and Sciences* 2005;50
- Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115-25
- McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int* 2006;26(9):1047-53.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2):71-96
- El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004;126(7):1692-9.

28. Liu XF, Zhou XT, Zou SQ: An analysis of 680 cases of Colangiocarcinoma from 8 hospitals. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4:585-588
29. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology* 2003;37: 961-9.
30. Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004
31. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008;14(4):632-5.
32. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, Thomas M, Brown TD, Patt YZ, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 1016-1021.
33. Tao LY, He XD, Qu Q, Cai L, Liu W, Zhou L, Zhang SM. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma a case-control study in China. *Liver Int* 2010; 30: 215-221
34. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, McGlynn KA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1221-1228
35. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125
36. Boerma EJ. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery* 1990;108:572-580
37. Bengmark S, Ekberg H, Evander A, Klofver-Stahl B, Tranberg KG. Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1988;207:120-125.
38. Bosma A. Surgical pathology of cholangiocarcinoma of the liver hilus (Klatskin tumor). *Semin Liver Dis* 1990;10:85-90.
39. Weber S, O'Reilly E, Abou-Alfa G, Blumberg L. *Cancer of Bile Duct*. En: Abelloff M (ed).
40. Hammill CW, Wong LL. Intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of increasing importance. *J Am Coll Surg* 2008;207:594-603.
41. Blendis L, Halpern Z. An increasing incidence of cholangiocarcinoma: why? *Gastroenterology* 2004;127:1008-9
42. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Annals of Oncology* 2005; 16: 93-6

Correspondencia:

Lucía Mirelle A. García Ríos

Domicilio: Jr. Independencia 512, Urb. Paulo VI, San Miguel

Teléfono: 947744960

Email: mirellegarcia15@hotmail.com