

Pontificia Universidad  
Católica del Ecuador



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR**



**FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO GENERAL**

**COLANGIOCARCINOMA PERIHILIAR ENMASCARADO POR COLELITIASIS:  
UN REPORTE DE CASO**

**JEREMY MATHIAS CALDERÓN TORRES**

**DIRECTOR: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS**

**QUITO, 2025**

## **DEDICATORIA**

A mi madre por su amor incondicional, su fortaleza incansable y los innumerables sacrificios que hizo para que hoy pudiera estar aquí. Por enseñarme con su ejemplo que la perseverancia, la disciplina y la determinación son la clave para alcanzar cualquier meta en la vida.

A mis mentores y profesores, por compartir su conocimiento, guiarme en este camino y contribuir en mi formación.

A todos los que creyeron en mí, incluso en los momentos en los que yo mismo dudé y estuvieron ahí impulsándome para seguir adelante. Este logro también es suyo.

## RESUMEN

El colangiocarcinoma perihiliar (pCCA), también conocido como tumor de Klatskin, es un tipo de cáncer poco frecuente y agresivo que afecta la confluencia de los conductos hepáticos. Generalmente, su identificación es tardía debido a su sintomatología imprecisa, que puede ser confundida con enfermedades benignas como el síndrome de Mirizzi. La presencia de estas condiciones al mismo tiempo puede postergar el diagnóstico adecuado del cáncer y poner en riesgo el pronóstico. Así, se especifica la situación clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de un caso de colangiocarcinoma perihiliar enmascarado por colelitiasis, enfatizando la complejidad del diagnóstico, las consecuencias terapéuticas y la relevancia de un enfoque multidisciplinario.

Este caso demuestra la importancia de conservar un elevado índice de sospecha en pacientes con ictericia obstructiva persistente, incluso si los estudios y sospechas iniciales indican una causa benigna. Además, este reporte de caso actúa como guía para la toma de decisiones clínicas en situaciones parecidas, aportando a la bibliografía médica con pruebas empíricas acerca de la coexistencia de enfermedades benignas y el pCCA, sus complicaciones y alternativas de tratamiento.

**Palabras clave:** Colangiocarcinoma perihiliar, tumor de Klatskin, colelitiasis, síndrome de Mirizzi, colestasis, quimioterapia paliativa.

## ABSTRACT

Perihilar cholangiocarcinoma (pCCA), also known as Klatskin tumor, is a rare and aggressive type of cancer that affects the confluence of the hepatic ducts. Its identification is often delayed due to nonspecific symptoms, which can be mistaken for benign conditions such as Mirizzi syndrome. The coexistence of these conditions may postpone the correct cancer diagnosis and jeopardize the prognosis. This report details the clinical presentation, diagnosis, treatment, and prognosis of a case of perihilar cholangiocarcinoma masked by cholelithiasis, emphasizing the diagnostic complexity, therapeutic implications, and the relevance of a multidisciplinary approach.

This case highlights the importance of maintaining a high index of suspicion in patients with persistent obstructive jaundice, even when initial investigations suggest a benign cause. Moreover, this case report serves as a guide for clinical decision-making in similar scenarios, contributing to the medical literature with empirical evidence on the coexistence of benign diseases and pCCA, its complications, and treatment alternatives.

**Keywords:** Perihilar cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, cholelithiasis, Mirizzi syndrome, cholestasis, palliative chemotherapy.

## GLOSARIO

**pCCA:** Colangiocarcinoma perihiliar.

**CPRE:** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

**CPTH:** Colangiografía percutánea transhepática.

**TCMD:** Tomografía computarizada multidetectora.

**CRMN:** Colangiografía resonancia magnética.

**DBP:** Drenaje biliar preoperatorio.

**CEA:** Antígeno carcinoembrionario.

**CA19-9:** Antígeno de carbohidratos 19-9.

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>1</b>
1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.2. JUSTIFICACIÓN .....	2
1.3. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS .....	4
1.3.1. <i>Objetivo general</i> .....	4
1.3.2. <i>Objetivos específicos</i> .....	4
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>5</b>
2.1. PRESENTACIÓN DEL CASO .....	5
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>11</b>
3.1. REVISIÓN DE LA LITERATURA .....	11
3.1.1. <i>Colangiocarcinoma perihiliar</i> .....	12
3.1.1.1. Epidemiología .....	12
3.1.1.2. Factores de riesgo .....	13
3.1.1.3. Manifestaciones Clínicas .....	15
3.1.1.4. Diagnóstico .....	16
3.1.1.5. Estadificación .....	22
3.1.1.6. Tratamiento.....	24
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>33</b>
4.1. DISCUSIÓN .....	33
<b>CAPÍTULO 5.....</b>	<b>36</b>
5.1. CONCLUSIONES .....	36
5.2. RECOMENDACIONES .....	37
<b>DECLARATORIA DE CONFLICTO DE INTERÉS .....</b>	<b>38</b>
<b>PLAN DE PUBLICACIÓN .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>39</b>

# CAPÍTULO 1

## 1.1. INTRODUCCIÓN

El colangiocarcinoma perihiliar (pCCA), o tumor de Klatskin, es una enfermedad maligna que surge en la intersección de los conductos biliares derecho e izquierdo (Dondossola et al., 2020). Aproximadamente el 50-60% de todos los colangiocarcinomas son característicos y se distinguen por su manifestación clínica insidiosa y su detección tardía, lo que implica un pronóstico desfavorable.

Por otro lado, la colelitiasis es una enfermedad frecuente en la población general y suele presentarse con síntomas como dolor abdominal e ictericia (S. A. Khan et al., 2012). No obstante, a veces, la presencia de ambas condiciones puede ocultar el diagnóstico de colangiocarcinoma, demorando el tratamiento correcto y poniendo en riesgo el pronóstico del paciente (Nakeeb et al., 1996).

Este reporte de caso describe la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo de un paciente con pCCA enmascarado por colelitiasis. Resalta la relevancia de conservar un elevado índice de sospecha clínica y la utilización de técnicas diagnósticas específicas para distinguir entre estas condiciones y lograr un diagnóstico oportuno. Asimismo, se discuten las implicaciones terapéuticas y el enfoque multidisciplinario necesario para el manejo de esta patología compleja.

Además, este reporte aporta información actualizada y relevante, basada en las guías y estudios más recientes sobre el pCCA, brindando un marco de referencia útil para mejorar la toma de decisiones clínicas y optimizar los resultados en los pacientes.

## 1.2. JUSTIFICACIÓN

La necesidad de ampliar la comprensión clínica y profundizar en el conocimiento de enfermedades que pueden enmascarar patologías graves respalda la elaboración de este informe de caso. La colelitiasis y sus complicaciones pueden ocultar o simular la presencia de neoplasias malignas como el colangiocarcinoma perihiliar (pCCA), lo que retrasa tanto el diagnóstico como el inicio del tratamiento adecuado.

De esta manera, este reporte no solo contribuye a la comprensión clínica de cómo una condición benigna, como la colelitiasis, puede ocultar un pCCA, sino que también ayuda a los profesionales de la salud a identificar estos casos de manera más oportuna y precisa. Es importante destacar que aproximadamente el 90% de los casos de colangiocarcinoma son diagnosticados en etapas avanzadas, lo que limita considerablemente las opciones terapéuticas, comprometiendo así el pronóstico y supervivencia del paciente (Ilyas & Gores, 2013).

Además, este estudio aporta al enriquecimiento de la literatura médica al suministrar datos empíricos que aportan datos significativos acerca de la coexistencia de la colelitiasis y el colangiocarcinoma perihiliar, además de su tratamiento clínico y se examinan elementos poco explorados acerca de la relación entre estas dos condiciones, lo que constituye un elemento crucial en la mejora del proceso de diagnóstico y la estrategia terapéutica.

El contenido y la metodología empleados en este caso pueden ser útiles para el desarrollo de guías de práctica clínica y protocolos de diagnóstico que valoren la detección temprana y la gestión adecuada de enfermedades como el pCCA, especialmente en situaciones donde el diagnóstico inicial no es preciso. Sin embargo, es

fundamental seguir investigando y documentando casos similares para el beneficio de la comunidad médica y de los pacientes.

De esta manera, este trabajo no solo aporta evidencia clínica relevante, sino que también aporta en las bases para mejorar las prácticas médicas, lo cual es esencial desarrollar protocolos más eficaces, lo que puede traducirse en mejores resultados para los pacientes y en una atención más eficiente.

### **1.3. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS**

#### **1.3.1. Objetivo general:**

Describir el cuadro clínico, diagnóstico y evolución del paciente diagnosticado con colangiocarcinoma perihiliar enmascarado por colelitiasis.

#### **1.3.2. Objetivos específicos:**

1. Analizar los factores de riesgo más relevantes asociados al desarrollo del colangiocarcinoma perihiliar.
2. Detallar los métodos diagnósticos utilizados para confirmar el colangiocarcinoma perihiliar en el paciente.
3. Describir el tratamiento administrado y la respuesta del paciente al tratamiento y su evolución clínica.

## CAPÍTULO 2

### 2.1. PRESENTACIÓN DEL CASO

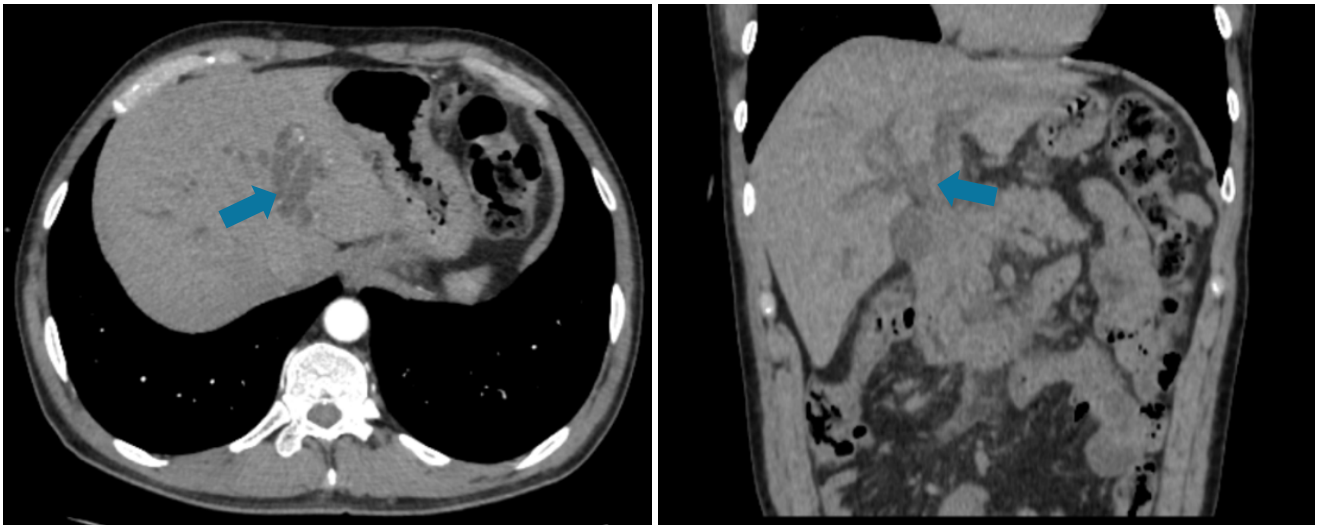
Paciente masculino de 58 años que ingresó por presentar por primera vez un cuadro de dolor abdominal en hemiabdomen superior de tipo cólico de leve intensidad que se irradia hacia el hombro derecho y había comenzado dos semanas antes. El cuadro se asociaba a ictericia generalizada, coluria y acolia, los cuales habían aparecido ocho días antes de su ingreso. El paciente no refería antecedentes personales ni familiares relevantes, y negaba hábitos tóxicos.

En el examen físico inicial, se observó ictericia en las escleróticas y la piel, así como dolor a la palpación en el epigastrio y el hipocondrio derecho con signo de Murphy positivo. Los signos vitales estaban estables, sin presencia de edemas ni alteraciones neurológicas.

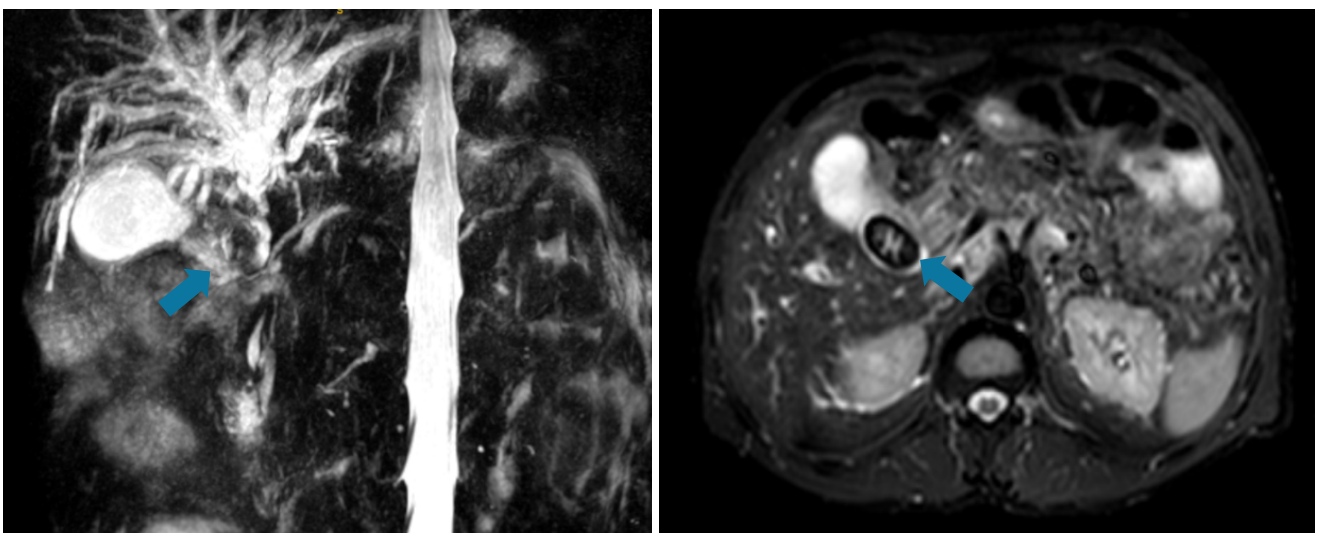
Los estudios de laboratorio mostraron un aumento significativo de las pruebas de función hepática, con hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa, lo que sugería un patrón colestásico. La ecografía abdominal reveló una dilatación del colédoco (9.6 mm) y la presencia de un cálculo en la vesícula biliar de 3cm, impactado en el cuello vesicular, además de hepatomegalia con aumento de tamaño del lóbulo derecho.

El diagnóstico inicial reveló un síndrome de Mirizzi, una complicación de la colelitiasis, al evidenciarse la dilatación de la vía biliar intra y extrahepática. Por ello, se decidió su ingreso para estudios complementarios y definición del manejo terapéutico.

Durante los primeros días de hospitalización, se realizaron múltiples estudios imagenológicos, incluyendo una tomografía contrastada (TC) y una Colangiografía magnética (CRMN), los cuales confirmaron la dilatación de conductos intra y extrahepáticos (Imagen 1 y 2) sugiriendo una compresión extrínseca del altamente compatibles con el síndrome de Mirizzi, concordando con la sintomatología y exámenes.



**Imagen 1 y 2.** Dilatación vías biliares intrahepáticas.



**Imagen 3 y 4.** Lito impactado en el cuello vesicular.

Por ello, para confirmar el diagnóstico y realizar una posible intervención terapéutica provisional, se programó una Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para descompresión biliar y eventual colocación de stent. Sin embargo, el procedimiento resultó fallido debido a la dificultad para visualizar y cateterizar la papila duodenal debido al edema en esta zona. Ante esto, se decidió realizar una segunda CPRE, que también fue fallida por la misma dificultad.

Ante la persistencia de la ictericia y la dilatación de las vías biliares, se optó por una laparoscopia diagnóstica, que reveló una vesícula biliar distendida con paredes engrosadas y un cálculo impactado en el cuello vesicular con fibrosis circundante, lo cual es compatible con un síndrome de Mirizzi, pero también se observó una masa de consistencia pétreo en el conducto hepático común el cual alcanzaba al cístico, generando pérdida de los planos anatómicos, además de implantes metastásicos en el mesocolon transversal.

El hígado presentaba lesiones metastásicas en la cara diafragmática. Se realizó una colecistostomía para el drenaje de la vesícula biliar y se tomaron biopsias de la pared vesicular, el mesocolon transversal y el líquido ascítico.

El diagnóstico postoperatorio fue cáncer avanzado de la vía biliar en estadio IV según la clasificación TNM confirmado posteriormente por histopatología, un adenocarcinoma de origen biliar, con metástasis hepáticas y peritoneales. El paciente fue manejado con tratamiento antibiótico con ampicilina/sulbactam, analgesia y se inició terapia con ácido ursodesoxicólico para manejar la colestasis. Además, se colocó un drenaje de Jackson-Pratt para controlar la producción de líquido serohemático en la cavidad abdominal.

En los días siguientes, el paciente presentó una evolución clínica estable, con control del dolor y tolerancia a la dieta blanda hipograsa. Sin embargo, persistió la ictericia y la producción de líquido bilioso a través de la colecistostomía y el drenaje. Los exámenes de laboratorio mostraron una tendencia a la disminución de las bilirrubinas, aunque los niveles seguían elevados.

A medida que pasaban las semanas se evidenció un deterioro progresivo. Aproximadamente un mes después de la cirugía los estudios de imagen confirmaron la obstrucción completa de la vía biliar por lo que se retiró la colecistostomía ya que no se beneficiaba de esta. Aunque se requirió una CPTH como medida paliativa de drenaje biliar, se confirmó que el pCCA ya había infiltrado a los conductos hepáticos izquierdo y derecho, causando así una obstrucción severa del flujo biliar. Así fue como en esta ocasión se colocó un catéter interno-externo por medio de CPTH como medida paliativa de drenaje biliar, el cual solo producía parcialmente ya que algunos segmentos hepáticos se encontraban obstruidos por la extensa infiltración tumoral.

Tras el procedimiento, se observó mejoría con descenso progresivo de las bilirrubinas, aunque posteriormente presentó complicaciones como extravasación de bilis por el catéter y una colección subdiafragmática derecha compatible con un bilioma en la TC abdominal. El equipo de oncología decidió iniciar la quimioterapia con Gemcitabina/Cisplatino a pesar del bilioma subdiafragmática ya que el paciente se encontraba relativamente estable, con bilirrubinas en descenso gracias al catéter interno-externo que mantenía cierto drenaje biliar. No había signos de infección activa como fiebre o leucocitosis significativa que contraindiquen urgentemente el tratamiento. Se

priorizó así el control oncológico, asumiendo un riesgo dado que el bilioma, aunque presente, no mostraba signos de complicación aguda inminente.

Tras el inicio de la quimioterapia, el paciente continuó presentando ictericia marcada con el paso de los días. Además de añadirse otras complicaciones como ascitis y edema severo en los miembros inferiores, secundario a la hipoalbuminemia probablemente provocada por la emaciación y el daño hepático que presentaba el paciente.

Luego de la aparición del edema, surgió la disnea y tos productiva, por lo que se solicitó una radiografía de tórax la misma que evidenciaba un derrame pleural derecho que requería la colocación de un tubo torácico el cual produjo aproximadamente un litro de líquido bilioso al momento de la realización del procedimiento.

El paciente había estado bajo profilaxis antibiótica con amoxicilina/clavulánico desde la primera CPTH, sin embargo, luego del derrame pleural y del antecedente del bilioma subdiafragmática, el tratamiento antibiótico se escaló a ceftriaxona debido a su mejor cobertura.

Posteriormente el paciente presentó un cuadro infeccioso complejo con leucocitosis y fiebre por lo que se solicitaron cultivos de secreciones y sangre encontrando una *Klebsiella pneumoniae* en el líquido biliar (sensible a imipenem y meropenem) y *Enterobacter cloacae* en hemocultivos (sensible a meropenem, imipenem, amikacina y gentamicina, pero resistente a ciprofloxacina). El esquema antibiótico se escaló nuevamente a meropenem, pero no hubo mejoría a pesar de mantenerse con el tratamiento.

El deterioro clínico fue progresivo y multifactorial. Desde el punto de vista infeccioso, persistieron la fiebre y el bilinguismo subdiafragmático a pesar del tratamiento antibiótico dirigido. A nivel hepático, se observó un marcado deterioro caracterizado por ictericia, hipoalbuminemia grave y coagulopatía, lo que reflejaba la disfunción hepática avanzada. En el ámbito respiratorio, a pesar de la toracocentesis, persistió el derrame pleural y no hubo mejoría en la disnea, por lo que el paciente requirió oxígeno suplementario de manera continua.

La evolución general fue desfavorable, con empeoramiento progresivo del estado nutricional, desarrollo de edemas graves en miembros superiores e inferiores, oliguria y mala tolerancia oral. El paciente permaneció en estado crítico con control activo de síntomas, sin mejoría clínica, falleciendo aproximadamente tres meses después de su ingreso.

## CAPÍTULO 3

### 3.1. REVISIÓN DE LA LITERATURA

El colangiocarcinoma es un grupo de cánceres que se originan en los conductos biliares, los cuales pueden ser clasificados según su ubicación anatómica en intrahepático, perihiliar y distal.

El colangiocarcinoma perihiliar (pCCA), también conocido como tumor de Klatskin, es una neoplasia muy rara originada en el hilio, donde los conductos hepáticos izquierdo y derecho se juntan formando el conducto el hepático común. Este tipo de tumor es particularmente desafiante de diagnosticar debido a su localización anatómica y no siempre es la primera opción diagnóstica en la evaluación inicial de un paciente con ictericia, lo que puede retrasar su identificación. En muchos casos, el diagnóstico solo se considera después de descartar otras afecciones más comunes (Dondossola et al., 2020).

La coledocistitis, por otro lado, es una de las causas más comunes de obstrucción biliar, y a menudo, los síntomas asociados a este trastorno pueden enmascarar la presencia subyacente de un colangiocarcinoma. Puesto que una de las complicaciones de esta enfermedad, el síndrome de Mirizzi, comprimiendo extrínsecamente la vía biliar, puede mimetizar un colangiocarcinoma.

En la práctica clínica, esta superposición sintomática puede retrasar el diagnóstico del colangiocarcinoma, impactando negativamente el pronóstico del paciente. Se ha evidenciado que la coexistencia de estas dos patologías puede complicar aún más el abordaje terapéutico, ya que el tratamiento adecuado depende de la detección precoz del mismo (Leyva-Illades et al., 2012).

### **3.1.1. Colangiocarcinoma perihiliar**

El colangiocarcinoma perihiliar es un tipo de cáncer que se origina en el epitelio de los conductos biliares localizados extrahepáticamente, en la unión de los conductos derecho e izquierdo. Esta suele diagnosticarse en etapas tardías, lo que la mayoría de las veces conlleva un pronóstico desfavorable (Strom et al., 1995).

#### **3.1.1.1. Epidemiología**

A nivel mundial, el colangiocarcinoma es una neoplasia rara que, junto con otros cánceres del tracto biliar, representa aproximadamente el 10 %-15 % de los cánceres primarios de hígado y menos del 1 % de todas las neoplasias malignas (Vogel et al., 2023). Su incidencia es baja, estimándose en aproximadamente 1 caso por cada 100,000 habitantes, con un pico de presentación entre los 60 y 70 años, y una mayor prevalencia en hombres (Esnaola et al., 2016).

Dentro de los subtipos anatómicos del colangiocarcinoma, el perihiliar es el más frecuente, representando alrededor del 50 % de los casos, seguido por las formas distal e intrahepática, que conforman el porcentaje restante (T. Patel, 2001). En términos epidemiológicos, se ha observado una disminución en la incidencia de los casos extrahepáticos en las últimas décadas, mientras que su contraparte intrahepática ha mostrado un aumento progresivo en su incidencia (Shaib et al., 2004).

Asimismo, se ha descrito que la incidencia del pCCA aumenta con la edad en ambos sexos, aunque los hombres presentan un riesgo ligeramente mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con las mujeres (T. Patel, 2002). Estos datos reflejan la importancia de un abordaje epidemiológico continuo para comprender mejor la evolución de la enfermedad y sus factores de riesgo asociados.

### **3.1.1.2. Factores de riesgo**

El pCCA es una neoplasia de etiología multifactorial, donde se han reconocido varios factores predisponentes para su desarrollo. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la colangitis esclerosante primaria (CEP), las infecciones parasitarias de la vía biliar, los quistes del colédoco, las enfermedades hepáticas crónicas, la colecistitis y la colelitiasis (Valero III et al., 2012).

De acuerdo con múltiples estudios, la CEP es el factor de riesgo más influyente y ampliamente reconocido en la patogénesis del pCCA (Valero III et al., 2012). Se ha estimado que los pacientes con CEP presentan un riesgo de por vida hasta un 20 % mayor de desarrollar CCA. Además, se ha identificado esta enfermedad en aproximadamente el 40 % de las autopsias realizadas a pacientes fallecidos por CCA, lo que refuerza su fuerte asociación con esta neoplasia (Valero III et al., 2012).

Por otro lado, los quistes del colédoco han demostrado estar significativamente relacionados con el CCA. Se ha reportado un riesgo de por vida de desarrollar CCA que puede alcanzar hasta un 30% en estos pacientes (Lipsett et al., 1994).

El factor de riesgo más común en los países orientales es debido a la infección por *Clonorchis sinensis* y *Opisthorcosis viverrini*, los cuales se sabe desde hace tiempo que inducen hiperplasia y metaplasia de las células epiteliales biliares contribuyendo a la transformación maligna en CCA (Choi et al., 2004).

#### **3.1.1.2.1. Colelitiasis como un factor de riesgo de colangiocarcinoma**

La colelitiasis ha sido considerada como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de vías biliares, con una presencia documentada en aproximadamente el 60 % de los casos de pCCA (Hsing, Gao, et al.,

2007) y esta relación radica en los mecanismos inflamatorios y obstructivos inducidos por la litiasis biliar, los cuales generan un ambiente propicio para la carcinogénesis.

En este contexto, se ha descrito que la colelitiasis induce inflamación crónica y un aumento de la presión en las vías biliares (Nordenstedt et al., 2012), lo que se asocia a la sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias secundarias a la colestasis crónica (Nordenstedt et al., 2012). Estos eventos desencadenan un daño progresivo en el epitelio del árbol biliar, activando el mecanismo de reparación epitelial basado en la proliferación de los colangiocitos (Tavoloni & Schaffner, 1985). Sin embargo, la inflamación persistente, reconocida como un factor clave en la carcinogénesis, contribuye a la destrucción progresiva de los conductos biliares intra y extrahepáticos, incrementando significativamente el riesgo de transformación maligna (Bergquist et al., 2002).

En este sentido, se ha demostrado que los pacientes con cálculos biliares que no fueron sometidos a colecistectomía presentaron una incidencia de CCA dos veces mayor que la población general (Nordenstedt et al., 2012). Estos hallazgos subrayan la relevancia de la colelitiasis como un factor de riesgo significativo en el desarrollo de neoplasias biliares.

#### **3.1.1.2.2. Síndrome de Mirizzi y su relación con el colangiocarcinoma perihiliar**

El síndrome de Mirizzi es una complicación poco frecuente de la colelitiasis, causada por la obstrucción del conducto biliar común o del conducto hepático común debido a la compresión externa ejercida por uno o más cálculos biliares impactados en el fondo de saco de Hartmann (Beltrán, 2012).

Los síntomas son similares a los de la colecistitis, ya que puede presentarse con dolor en el hipocondrio derecho, irradiado al hombro o a la escápula del mismo lado,

generalmente relacionado con el consumo de alimentos grasos. Este dolor puede presentarse de forma recurrente durante semanas o meses. Además, pueden aparecer signos de colestasis si uno o más cálculos logran obstruir las vías biliares, lo que podría llevar a confundir el cuadro con otras afecciones obstructivas debido a la presencia de ictericia (van Eijck et al., 2007).

A medida que la afección progresa, los signos y síntomas pueden agravarse, logrando incluso desarrollarse fístulas internas desde la vesícula biliar hacia el conducto hepático común, el colédoco o el duodeno (Buxbaum et al., 2019).

Aunque es relativamente poco común, reportándose en solo el 0,1 % de los pacientes con colelitiasis, se ha observado que quienes la padecen tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de vías biliares y de vesícula biliar. No se ha determinado con exactitud la etiología de este aumento en el riesgo, sin embargo, se presume que está relacionado con la irritación persistente de esta región y la estasis biliar crónica. Este riesgo puede alcanzar cifras de entre el 5 % y el 28 % de los pacientes, quienes podrían desarrollar cáncer de vesícula biliar o de vías biliares tras el diagnóstico de esta patología (Jones & Ferguson, 2025).

### **3.1.1.3. Manifestaciones Clínicas**

El colangiocarcinoma perihiliar (pCCA) se caracteriza por una presentación clínica tardía, dado que los pacientes pueden presentarse asintomáticos hasta que la neoplasia provoca una obstrucción significativa del conducto biliar (Leyva-Illades et al., 2012). En la mayoría de los casos, los pacientes presentan signos y síntomas de colestasis, siempre presentando ictericia como síntoma principal, además de los síntomas secundarios a este como el prurito, acolia y coluria. No obstante, la presencia de dolor

abdominal y pérdida de peso se asocia frecuentemente con estadios avanzados de la enfermedad, en los cuales la posibilidad de resección quirúrgica es limitada (Esnaola et al., 2016).

A pesar de estas manifestaciones, hasta en un 10 % de los casos demuestran ser estenosis benignas u otro proceso que causa obstrucción de la confluencia del conducto hepático (Wetter et al., 1991). En este contexto, se recomienda que toda estenosis perihiliar acompañada de ictericia sea considerada como sospechosa de colangiocarcinoma hasta que se descarte mediante una evaluación diagnóstica exhaustiva (Valero III et al., 2012).

#### **3.1.1.4. Diagnóstico**

##### **3.1.1.4.1. Estudios de laboratorio**

###### **3.1.1.4.1.1. Estudios para valoración hepática y biliar**

El diagnóstico del pCCA inicia con un panel hepático completo en la evaluación inicial de la ictericia y el daño hepatocelular. Los hallazgos clásicos incluyen un aumento de bilirrubinas totales, principalmente de la fracción directa, y elevación de la fosfatasa alcalina. Un incremento en la gamma-glutamil transferasa (GGT) sugiere con alta certeza que la causa sea hepatobiliar (Brindley et al., 2021).

Las aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) pueden estar dentro de los valores normales o presentar elevaciones moderadas, por lo que deben interpretarse junto con otros marcadores para una mejor orientación diagnóstica (Brindley et al., 2021).

#### **3.1.1.4.1.2. Marcadores tumorales**

Dentro de los marcadores tumorales relacionados con el pCCA es el CA19-9 y el antígeno carcinoembrionario (CEA). Estos suelen encontrarse elevados siendo el primero el que con mayor frecuencia se usa en la evaluación del pCCA, sin embargo, su utilidad es limitada.

Si bien la CA 19-9 no es específica de la pCCA, ya que está elevada en otras neoplasias malignas como el cáncer pancreático y gástrico, pueden ayudar a guiar al diagnóstico (Valero III et al., 2012), tomando en cuenta que la sensibilidad y especificidad de la CA 19-9 es del 76 y el 92 %, respectivamente, al diferenciar entre una estenosis benigna y maligna (A. H. Patel et al., 2000), Sin embargo sus concentraciones séricas suelen ser muy variables y no se relacionan con el tamaño del tumor (R. Molina et al., 2012) por lo que se sugiere que para aumentar la sensibilidad y especificidad de estos parámetros deben encontrarse valores elevados tanto de CA19-9 como CEA.

Es así como los niveles de CA19-9 nunca debería considerarse como un Gold estándar, sino más bien como un complemento útil en la búsqueda de una neoplasia biliar, junto con su contraparte CEA (M. R. Khan & ur Rehman, 2012).

El diagnóstico debe ser siempre basado en la historia clínica, examen físico y estudios de imagen. Si los hallazgos previos son sugerentes de neoplasia, los niveles altos de estos marcadores pueden tener un valor muy alto a favor del diagnóstico de malignidad.

### **3.1.1.4.2. Exámenes de imagen**

#### **3.1.1.4.2.1. Ecografía abdominal**

En pacientes con clínica de colestasis, la ecografía transabdominal es una herramienta útil como imagen de diagnóstico inicial (A. S. Khan & Dageforde, 2019). En sospecha de CCA, puede ser útil en la evaluación de la dilatación de las vías biliares, detectando la presencia, extensión y ubicación de la obstrucción biliar, además de sugerir otras etiologías, como la coledocolitiasis o el síndrome de Mirizzi (Esnaola et al., 2016; PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2002). De esta forma usando el modo Doppler, (V. Molina et al., 2015) menciona que se logra evaluar la permeabilidad arterial y portal, que pueden condicionar la resecabilidad del tumor y la estrategia terapéutica, aunque no es la prueba de elección para valorar la afectación vascular (V. Molina et al., 2015).

Esta técnica de imagen puede no ser útil en la delimitación de masas o evaluación de metástasis localizada, aportando solamente hallazgos sugestivos como la dilatación de los conductos intrahepáticos, además de anormalidades en el tamaño, grosor y estructura de la vesícula biliar. Si se identifica una masa sugestiva de malignidad o de requerir más estudios debe ser evaluado con tomografía o resonancia magnética.

#### **3.1.1.4.2.2. Tomografía computarizada (TC)**

La tomografía computarizada (TC) contrastada es considerada como una herramienta útil en la aproximación al diagnóstico y evaluación del paciente con sospecha de colangiocarcinoma, ya que puede evaluarse la invasión tumoral, lo cual no es posible en otros estudios invasivos como la CPRE o la CPTH (Benson et al., 2024). Su capacidad para evaluar la extensión anatómica del tumor, la afectación vascular y la

presencia de metástasis la convierte en una herramienta útil en la estadificación de la enfermedad.

La TC puede identificar lesiones intrahepáticas, evaluar la etiología de la obstrucción del tracto biliar y detectar linfadenopatías en la mayoría de los casos. Un hallazgo sugerente de malignidad es la dilatación del conducto biliar mayor de 6 mm (Bowlus, Arrivé, Bergquist, Deneau, Forman, Ilyas, Lunsford, Martinez, Sapisochin Gonzaloand Shroff, et al., 2023).

No obstante, la interpretación de la imagen debe considerar otras alteraciones que orientan el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, una vesícula biliar distendida con conductos intrahepáticos normales sugiere una obstrucción a nivel del conducto cístico, mientras que la dilatación de los conductos intra y extrahepáticos junto con una vesícula biliar distendida es indicativa de coledocolitiasis o una lesión distal (Esnaola et al., 2016).

Sin embargo, es importante considerar que la TC convencional tiene una precisión limitada para detectar lesiones tumorales y predecir la resecabilidad del pCCA. En contraste, la tomografía computarizada multidetectora (TCMD) ofrece una resolución espacial superior, con cortes más delgados y la posibilidad de reconstrucciones tridimensionales, lo que permite una mejor evaluación del árbol biliar y su vasculatura (Esnaola et al., 2016). Gracias a estas ventajas, la TCMD permite identificar el pCCA en un 94% de los casos, con valores predictivos positivos y negativos para la resecabilidad del 92% y 85%, respectivamente (Aloia et al., 2007). Por esta razón, su uso está recomendado en pacientes con sospecha de pCCA.

### **3.1.1.4.2.3. Resonancia Magnética (RMN) y Colangiorenancia Magnética (CRMN)**

La RMN se ha consolidado como la técnica de imagen de elección en el diagnóstico y evaluación del pCCA, ya que estudios recientes (Nahon et al., 2023; Toshima et al., 2022) demuestran que la RMN convencional tiene una sensibilidad del 82-87% para detectar estos tumores, pero esta cifra aumenta significativamente al combinar secuencias convencionales con Colangiorenancia (CPRM) y estudio dinámico con contraste, llegando así a una sensibilidad del 98% (Park et al., 2014), siendo así superior a otros estudios de imagen y los invasivos de colangiografía directa.

Sin embargo, su sensibilidad disminuye en la evaluación de la afectación vascular y de invasión del parénquima hepático, siendo del 73% y 80% respectivamente (V. Molina et al., 2015).

En cuanto a la especificidad, los valores reportados son entre 92% y 98%, gracias a la capacidad de diferenciar entre estenosis malignas y benignas (Sheng et al., 2025).

Así, la RMN con contraste, junto con la CRMN, se ha consolidado como la técnica de imagen de elección para evaluar la tumoración, el árbol biliar, los ganglios y la vasculatura, además de permitir descartar obstrucciones hiliares benignas. Sin embargo, se debe considerar que, a pesar de ser preferida sobre los estudios de colangiografía directa, esta no ofrece algún abordaje terapéutico y que de ser necesario se debe avanzar a los estudios invasivos.

Dentro de los hallazgos posibles con este estudio incluyen (Benson et al., 2024):

- Evaluación del árbol biliar y la extensión del tumor.
- Determinación de la afectación hepática y la presencia de lesiones.

- Identificación de la afectación vascular (arterias hepáticas, vena porta y vasos mesentéricos superiores).
- Evaluación de metástasis a órganos o ganglios linfáticos.
- Determinación de la resecabilidad tumoral.
- Evaluación de la afectación hepática según segmentos.

#### **3.1.1.4.2.4. Colangiografía directa**

Estas herramientas son muy útiles en el drenaje biliar preoperatorio y en el tratamiento paliativo del pCCA, con la colocación de stents metálicos recubiertos preferiblemente.

##### **3.1.1.4.2.4.1. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)**

Este procedimiento consiste en la introducción de un duodenoscopio hasta llegar a la segunda porción del duodeno donde se busca la papila mayor, la cual se canaliza y se inyecta contraste en para así obtener imágenes por medio de fluoroscopia. Esto permite la evaluación de patologías biliares o pancreáticas teniendo su valor diagnóstico, pero también permite la extracción de cálculos y la colocación de stents biliares. Sin embargo, esta técnica no permite evaluar directamente el interior del conducto biliar limitando la observación de lesiones y para obtener biopsias estas se pueden obtener por cepillado para así tener un diagnóstico definitivo. Es menos invasivo que su contraparte la colangiografía percutánea transhepática (CPTH), sin embargo, las complicaciones más comunes es la pancreatitis con una incidencia aproximada del 3.5%, perforación y hemorragia en un 1%, además de otras complicaciones más raras como colangitis o colecistitis (ASGE Standards of Practice Committee et al., 2012).

Un procedimiento complementario a la CPRE es la colangioscopia peroral, la cual se realiza mediante la introducción de un colangioscopio dentro del duodenoscopio convencional, permitiendo así una visualización directa del árbol biliar. Esta técnica permite diferenciar con mayor precisión las estenosis benignas de las malignas, además de tomar biopsias dirigidas del epitelio. Sin embargo, esta modalidad de CPRE requiere de un equipo especializado no disponible en todos los centros médicos por lo que no es comúnmente realizada.

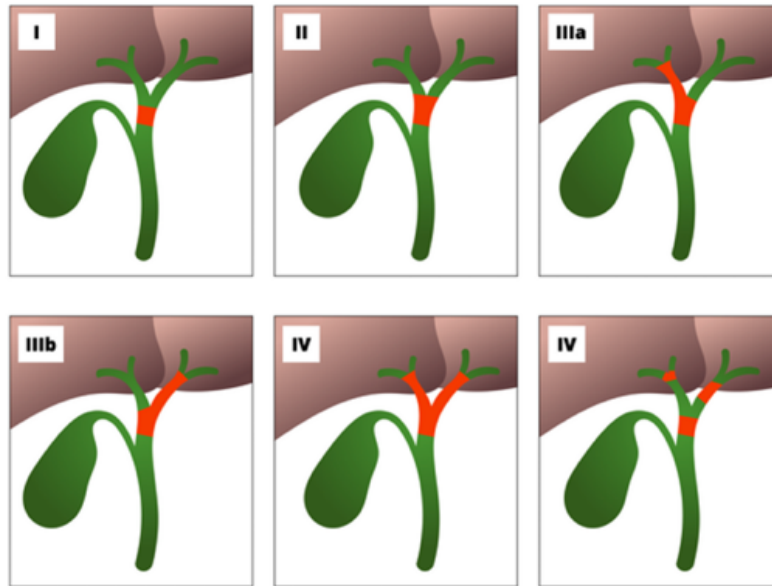
#### **3.1.1.4.2.4.2. Colangiografía Transhepática percutánea (CPTH)**

Esta técnica invasiva de colangiografía directa se realiza mediante la punción percutánea del hígado, bajo observación fluoroscópica, para acceder a los conductos biliares. Se utiliza un medio de contraste en el sistema biliar para obtener imágenes. Puede emplearse en el diagnóstico de obstrucciones biliares cuando la CPRE no es viable o cuando se requiere un drenaje biliar tras el fracaso de la CPRE. En ese caso, si existe una obstrucción biliar es posible colocar un catéter de drenaje. Es así como actualmente ha sido sustituida por la CRMN en el diagnóstico, pero es útil en el drenaje preoperatorio y en el ámbito paliativo.

#### **3.1.1.5. Estadificación**

Dentro de los sistemas de clasificación para el pCCA, existen clasificaciones prequirúrgicas y posquirúrgicas. Entre ellas, la clasificación de Bismuth-Corlette, creada en los años 70 y ampliamente utilizada en casos de pCCA, refleja el grado de infiltración ductal y es útil para decidir la resección y reconstrucción (Bismuth & Corlette, 1975). Sin embargo, su utilidad se limita a este aspecto, ya que no considera la afectación ganglionar ni la presencia de metástasis, por lo que su valor pronóstico es limitado.

## Bismuth-Corlette classification



**Figura 1.** Clasificación de Bismuth-Corlette (Bismuth & Corlette, 1975)

Por otro lado, la estadificación posquirúrgica se basa en el sistema TNM (Tumor, Nódulo, Metástasis), el cual es ampliamente utilizado para describir la extensión del cáncer en el cuerpo y es propuesto por la “Union for International Cancer Control” siendo internacionalmente aceptada como el estándar en estadificación del cáncer, incluyendo el pCCA. Este refleja las características de la extensión local, afectación vascular, ganglionar y metástasis, estableciendo así una clasificación que contempla la extensión tumoral, pudiendo establecer así un pronóstico (V. Molina et al., 2015; O’Sullivan et al., 2017).

Clasificación TNM colangiocarcinoma extrahepático			
Tumor primario			
TX	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	No hay pruebas de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	El tumor está restringido histológicamente a la vía biliar		
T2	El tumor invade más allá de la pared de la vía biliar		
T3	El tumor invade la vesícula biliar, el páncreas, el duodeno u otros órganos adyacentes, sin compromiso del eje celiaco o la arteria mesentérica superior		
T4	El tumor compromete el eje celiaco o la arteria mesentérica superior		
Ganglios linfáticos regionales			
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales		
Metástasis a distancia			
M0	No hay metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Estadio anatómico/grupos pronósticos			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Figura 2.** Clasificación TNM para colangiocarcinoma extrahepático (O'Sullivan et al., 2017).

En la actualidad, se han propuesto otras clasificaciones desarrolladas por organizaciones europeas y americanas. Sin embargo, estas solo se enfocan en describir las características del tumor y determinan el tipo de cirugía, sin establecer una estadificación basada en dichas variables, lo que limita o anula su capacidad pronóstica, dejando la clasificación TNM como la más empleada y por lo tanto la más útil en la definición del pronóstico a largo plazo (V. Molina et al., 2015). Hasta la fecha, no se ha demostrado que alguna otra herramienta pronóstica supere la utilidad de estas en sus respectivos ámbitos.

### **3.1.1.6. Tratamiento**

El tratamiento del pCCA debe estar basado en el estadio tumoral y las comorbilidades de cada paciente. Es importante mencionar que el único tratamiento curativo es la cirugía y el pronóstico de cada paciente es basado sí; sin embargo, menos del 10% de los pacientes son candidatos a una resección quirúrgica. A pesar de esto, la

cirugía sigue siendo la intervención terapéutica que ofrece la mejor supervivencia a largo plazo, con tasas de supervivencia a 5 años que oscilan entre el 20% y el 40% (Yubin et al., 2008).

#### **3.1.1.6.1. Enfermedad Resecable**

El principal criterio para indicar la cirugía es la posibilidad de lograr una resección con márgenes negativos, es decir, una resección R0 según la clasificación de tumor residual, sin embargo, debido a la complejidad anatómica de esta región y obstrucción biliar concomitante, es importante evaluar la necesidad de drenaje biliar preoperatorio en los casos indicados.

Una vez lograda una resección con márgenes negativos, se debe acompañar de una linfadenectomía regional adecuada, ya que la supervivencia tras la cirugía depende en gran medida de la presencia de invasión ganglionar y los márgenes antes mencionados (Guglielmi et al., 2013; V. Molina et al., 2015; Nagino, 2012).

Posteriormente, se recomienda el tratamiento adyuvante con quimioterapia (Guglielmi et al., 2013; Lee et al., 2024; Nagino, 2012), lo que reduce el riesgo de recurrencia, especialmente en pacientes con factores de mal pronóstico. Es por eso por lo que un enfoque multidisciplinario es esencial para prolongar el pronóstico y mejorar la calidad de vida de los pacientes con pCCA.

##### **3.1.1.6.1.1. Criterios de irresecabilidad**

La irresecabilidad del pCCA se determina principalmente según la extensión del tumor y la capacidad de realizar una reconstrucción biliar adecuada, así como por la cantidad de parénquima hepático remanente que permita una recuperación postoperatoria adecuada (Mansour et al., 2015).

Los primeros criterios de irresecabilidad fueron propuestos por primera vez por Burke et al. y se han ido modificando hasta la actualidad, donde según Mansour et al. los criterios del último consenso de los expertos para considerar un pCCA como irresecable incluyen:

- Extensión ductal bilateral: Cuando el tumor se extiende a ambos conductos biliares segmentarios impide la reconstrucción biliar.
- Atrofia unilateral con afectación contralateral: La presencia de atrofia u otras afectaciones de la función hepática en un lóbulo anticipado como remanente, junto con la afectación ductal segmentaria o del flujo vascular en el lado contralateral, hace que el tumor sea irresecable.
- Extensión ductal segmentaria unilateral con afectación vascular contralateral: La combinación de extensión ductal en un lado y afectación del flujo vascular en el lado opuesto también clasifica al tumor como irresecable.

Además, según otros consensos mencionados por Nooijen et al. y Burke et al. definen a la irresecabilidad como la presencia de afectación venosa y/o arterial no reconstruible del futuro remanente hepático o la imposibilidad de realizar una resección biliar radical, la afectación extrahepática o peritoneal, las metástasis hepáticas a distancia y la afectación adenopática del tronco celíaco, arteria mesentérica superior o región paraaórtica.

Otros factores para considerar que pueden predecir la irresecabilidad incluyen la embolización de la vena porta y los niveles muy elevados del CA 19-9 (Otto et al., 2024). Es importante mencionar que la irresecabilidad puede ser determinada

intraoperatoriamente, sin embargo, en la actualidad las técnicas de imagen han reducido la necesidad de laparotomías exploratorias.

Es así como estos criterios son principalmente usados para guiar el manejo quirúrgico y la planificación de tratamientos neoadyuvantes en pacientes con pCCA.

#### **3.1.1.6.1.2. Drenaje biliar preoperatorio**

De acuerdo con la literatura científica, los pacientes que presentan ictericia suelen también experimentar infecciones, insuficiencia hepática posquirúrgica, sangrado transoperatorio e insuficiencia renal (Teng et al., 2020). Es por esto por lo que el drenaje biliar preoperatorio (DBP) es considerada como una herramienta terapéutica provisional que podría reducir riesgos posteriores.

Sin embargo, también se ha demostrado que los pacientes sometidos a procedimientos de DBP tienen a presentar estancias hospitalarias prolongadas, mayor diseminación tumoral y un incremento en el riesgo de infecciones (Teng et al., 2020). Es por esto por lo que existe un debate sobre la utilidad del DBP, puesto que aún no existe un consenso sobre sus riesgos, beneficios y cuando es recomendable su uso.

La insuficiencia hepática es la principal causa de muerte posterior a una hepatectomía para la extracción de un pCCA resecable (Hemming et al., 2005). Esta insuficiencia es secundaria a la hiperbilirrubinemia, y se ha demostrado que la colestasis incrementa la susceptibilidad del hígado a la isquemia y la inflamación, probablemente debido a la reducción de su capacidad antioxidante, lo que provoca una respuesta inflamatoria exagerada (Kloek et al., 2008).

Por esta razón, investigadores occidentales han sugerido desde hace varios años el uso rutinario del DBP en pacientes con pCCA, debido a su efecto en la reducción de

la insuficiencia hepática posquirúrgica (Iacono et al., 2013; Kennedy et al., 2009). No obstante, estudios más recientes (Wronka et al., 2019; Zhang et al., 2018) advierten sobre los riesgos previamente mencionados.

El uso del DBP sigue siendo un tema controvertido, ya que existen estudios que demuestran que los riesgos superan los beneficios y viceversa.

Un parámetro importante en la evaluación del DBP es la concentración total de bilirrubina en suero. Algunos autores establecen un umbral bajo de 5 mg/dL para considerar el DBP, mientras que otros sugieren retrasar la cirugía y realizar el procedimiento solo si la bilirrubina supera los 10 mg/dL. Estas diferencias se deben a que, en algunos estudios, la tasa de morbilidad es mayor en pacientes sometidos a DBP. Sin embargo, existe una variación significativa en los valores de bilirrubina y su relación con la morbilidad. Según Teng et al. (2020), hay una relación inversamente proporcional entre la concentración de bilirrubina sérica y la función hepática: a medida que la bilirrubina aumenta, la función hepática disminuye. Esto implica que los pacientes con ictericia grave sometidos a cirugía pueden tener un mayor riesgo de morbilidad.

De acuerdo con Teng et al. (2020), los pacientes con pCCA y una concentración de bilirrubina sérica total superior a 15 mg/dL pueden beneficiarse del DBP, ya que se ha demostrado una reducción en la tasa de mortalidad y una disminución considerable de la insuficiencia hepática. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los riesgos previamente mencionados persisten a pesar de la reducción de la mortalidad.

Además, los pacientes con pCCA pueden presentar otras enfermedades o condiciones que influyan en la toma de decisiones. Por lo tanto, los riesgos y beneficios del DBP deben evaluarse con cautela para determinar la mejor opción terapéutica.

### **3.1.1.6.1.3. Tratamiento quirúrgico en el colangiocarcinoma perihiliar resecable**

La cirugía para el pCCA es compleja por la resección y reconstrucción de las vías biliares, siendo considerada como una zona de difícil manejo quirúrgico, tomando en cuenta también estructuras como la vena porta y la arteria hepática (Berardi et al., 2023).

La clasificación de Bismuth-Corlette guía en la determinación de la extensión de la resección necesaria para obtener márgenes R0. Es por eso por lo que los tumores de tipo I y II, la resección suele ser menos extensa que los otros tipos, incluyendo una hepatectomía extendida con resección de los conductos biliares y linfadenectomía regional, seguido luego de la reconstrucción con hepatoyeyunostomía (Ebata et al., 2018; Gunasekaran et al., 2021; Harrison & Visser, 2024; V. Molina et al., 2015). Por otro lado, los tipos III y IV requieren de una hepatectomía mayor, incluyendo además de lo antes mencionado, una lobectomía del caudado y la resección del conducto biliar extrahepático, (Bowlus et al., 2023; Govil et al., 2014; Hewitt et al., 2022), sin embargo, en estos tipos la resección vascular suele ser común para lograr márgenes negativos, incluyendo una resección de la vena porta y reconstrucción arterial en la zona. (V. Molina et al., 2017; Serrablo et al., 2021)

Existen algunas variaciones según las subclasificaciones según Bismuth-Corlette, puesto que los tipos IIIA incluye también la reconstrucción del conducto biliar izquierdo (Ielpo, Rosso, d'Addetta Maria Vittoriaand Abad, et al., 2024) y en el caso del tipo IIIB se recomienda la anastomosis en Y de Roux del conducto hepático derecho (Yi et al., 2025). Los tipos IV, que se consideraban irresecables, se ha demostrado que la trisegmentectomía hepática izquierda puede ofrecer mejores tasas de supervivencia en pacientes seleccionados (Ebata et al., 2018).

Es importante mencionar que la cirugía es el único tratamiento curativo del pCCA y es el de elección para el pCCA en etapa temprana, siempre que no haya evidencia de enfermedad metastásica (Bowlus et al., 2023). Debido a la complejidad del tratamiento quirúrgico y la alta morbilidad asociada del pCCA, es necesario que este sea realizado en centros con experiencia en enfermedades hepatobiliares, ya que la tasa de mortalidad postoperatoria puede llegar hasta el 15% en los primeros 90 días, especialmente en resecciones más extensas (Bowlus et al., 2023).

Actualmente la literatura menciona la posibilidad de utilizar técnicas mínimamente invasivas como la cirugía robótica y laparoscópica, las cuales han mostrado resultados prometedores mejorando la morbilidad y mortalidad perioperatoria, sin embargo, aún se necesita de más investigación para determinar si es una opción viable en el contexto de su eficacia oncológica. (Aoyagi et al., 2025a; Ielpo, Rosso, d'Addetta, et al., 2024; Ma et al., 2024).

#### **3.1.1.6.1.4. Tratamiento adyuvante**

La guía de la NCCN 2024 para el colangiocarcinoma recomiendan el tratamiento adyuvante según los márgenes quirúrgicos obtenidos. En casos donde se haya obtenido una resección R0 y ganglios regionales negativos, o que haya sido un carcinoma in situ puede considerarse solamente la observación y seguimiento, aunque debe evaluarse el riesgo individual de cada persona si es necesario quimioterapia adyuvante.

Por otro lado, para resecciones donde se haya obtenido márgenes R1 se recomienda quimioterapia y radioterapia. Es así como en caso de obtener una resección R2, la guía sugiere manejar la enfermedad como si fuera no resecable.

La combinación de Cisplatino y Gemcitabina ha sido el estándar de tratamiento para los cánceres de las vías biliares avanzados. Este esquema ha demostrado mejorar la supervivencia en comparación con la Gemcitabina sola en los ensayos clínicos aleatorizados. (Expert Panel on Interventional Radiology et al., 2022).

#### **3.1.1.6.1.5. Seguimiento**

En caso de que se haya obtenido la resección completa del tumor y haya cumplido las recomendaciones antes mencionadas, las guías National Comprehensive Cancer Network (s. f.) para el colangiocarcinoma recomiendan hacer un seguimiento luego de la resección cada 3 a 6 meses por 2 años y luego cada 6 a 12 meses por 5 años siempre y cuando las clínicas lo permitan.

En el seguimiento se recomienda realizar una TCMD abdominal y pélvica o una RMN, ambos necesariamente con contraste, además de una TC de tórax para evaluar metástasis. También puede considerarse la medición de marcadores tumorales como el CEA y el CA19-9, para determinar niveles elevados en caso de haberse mantenido con estos marcadores negativos luego de la remisión.

#### **3.1.1.6.2. Enfermedad no resecable y metastásica**

La terapia del pCCA metastásico y/o no resecable se enfoca en la terapia sistémica, dado que la posibilidad de extracción es cero cuando se detectan en fases avanzadas de la enfermedad.

Adicionalmente, la aplicación de terapias dirigidas y la inmunoterapia están surgiendo como alternativas con gran potencial. Las terapias dirigidas tienen especial importancia cuando los tumores presentan mutaciones genéticas en ciertos receptores, señalizadores intracelulares y otros elementos específicos (Merters & Lamarca, 2023).

Por otro lado, la inmunoterapia en combinación con quimioterapia ha demostrado un gran potencial en el tratamiento de pCCA avanzado, retrasando el avance de la enfermedad y prolongando la supervivencia (Expert Panel on Interventional Radiology et al., 2022).

Por otro lado, para los pacientes con que tengan el pCCA confinado al hígado y que no sean candidatos a cirugía, existen algunas opciones terapéuticas como las terapias regionales como la ablación térmica, la quimio embolización y la radio embolización transarterial (Hare & Makary, 2022; Li et al., 2021). Sin embargo, se debe tomar en cuenta que estos procedimientos pueden ser utilizados solamente en casos específicos en donde se haya examinado cuidadosamente el riesgo-beneficio para el paciente y la posibilidad de realizarse según la disponibilidad, tomando en cuenta sus particularidades individuales (Expert Panel on Interventional Radiology et al., 2022).

En resumen, el tratamiento del pCCA metastásico y/o no resecable requiere de un abordaje personalizado, en donde debe incluirse, siempre que sea posible y tomando en cuenta otras condiciones psicosociales del paciente, tratamientos como los antes mencionados. Estas opciones terapéuticas dependen de la gravedad de la enfermedad y la situación clínica del paciente.

## CAPÍTULO 4

### 4.1. DISCUSIÓN

Este caso clínico describe la evolución de un paciente de 58 años que ingresó con ictericia obstructiva y dolor en el hipocondrio derecho, inicialmente atribuido a un síndrome de Mirizzi. Los estudios de imagen (ecografía, TC y colangiografía) mostraban un cálculo impactado en el cuello vesicular con dilatación de la vía biliar, lo que reforzó el diagnóstico antes mencionado. Sin embargo, la persistencia de los síntomas y el fracaso de dos intentos de CPRE para descomprimir la vía biliar llevaron a realizar una laparoscopia exploratoria, que reveló el hallazgo inesperado de un pCCA avanzado en estadio IV según la escala TNM, además del diagnóstico inicial, un síndrome de Mirizzi, siendo hallazgos que representa una combinación inusualmente documentada.

Este caso reviste un alto valor empírico a la literatura debido a la inusual superposición de dos entidades relacionadas, pero con pronósticos opuestos. Si bien la colelitiasis es una patología prevalente y benigna, su complicación con un síndrome de Mirizzi ocurre en menos del 1% de los casos (Palacios Martínez et al., 2011), y en este caso, este síndrome enmascara el pCCA subyacente, retrasando el diagnóstico y limitando las opciones terapéuticas curativas.

En el paciente, la compresión extrínseca del conducto biliar por el lito impactado fue la causa por la que presentó los signos y síntomas de colestasis, sin embargo, la presencia de la neoplasia maligna subyacente pasaba desapercibida por ser asintomática.

Desde el enfoque fisiopatológico, la presencia de colelitiasis se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo del colangiocarcinoma. En estudios como los de Hsing, Bai, et al. (2007) y Nordenstedt et al. (2012) han evidenciado esta relación, determinando que puede atribuirse a procesos como la colestasis prolongada, el daño epitelial recurrente, la proliferación celular para la regeneración, así como la proliferación de citoquinas inflamatorias en el área, generando un entorno favorable para el desarrollo de neoplasias en el epitelio. De esta forma, el síndrome de Mirizzi, al provocar una obstrucción persistente en esta zona, intensifica el entorno proinflamatorio y, por lo tanto, estimula aún más la transformación del epitelio inflamado a uno de tipo neoplásico.

El diagnóstico inicial evidenciado por las características de obstrucción benigna limitó la determinación del pCCA por lo que no se realizaron los estudios necesarios para la estadificación y caracterización de la masa tumoral. Esto impidió la aplicación temprana de los criterios prequirúrgicos establecidos por Bismuth-Corlette. Es así como la cirugía fue decisiva para establecer el diagnóstico definitivo, al permitir la identificación simultánea del síndrome de Mirizzi y la infiltración del pCCA, lo cual reitera la necesidad de considerar procedimientos diagnósticos invasivos cuando la clínica no se correlaciona con los hallazgos imagenológicos. Es importante mencionar que el pCCA no hubiese generado sintomatología alguna en sí mismo, sino hasta una etapa aún más avanzada de no coexistir con el síndrome de Mirizzi.

En términos terapéuticos, el paciente fue sometido a una colecistostomía para drenaje biliar, procedimiento el cual actuó como una solución temporal ante la progresión del tumor. Posteriormente, la instauración de un drenaje biliar por medio de CPTH, ya como medida paliativa, permitió la disminución parcial de bilirrubinas, logrando así una

mejoría clínica en el paciente para así iniciar el régimen de quimioterapia con gemcitabina y cisplatino, siguiendo las recomendaciones de las guías NCCN Benson et al. (2023) y evaluando cuidadosamente el riesgo-beneficio de este tratamiento. No obstante, la presencia concomitante de un bilioma subdiafragmático, derrame pleural bilioso y la posterior sobreinfección con gérmenes multirresistentes empeoraron significativamente el pronóstico.

La evolución clínica desfavorable refleja la complejidad en el tratamiento del pCCA avanzado y de otras complicaciones como la obstrucción biliar severa, el deterioro hepático progresivo y las infecciones secundarias. Las decisiones clínicas, como el inicio de quimioterapia en presencia a pesar del bilioma no resuelto, ilustran los retos de la práctica médica en escenarios reales donde la evaluación del riesgo-beneficio debe ser totalmente personalizada, tomando en cuenta todos los factores relacionados.

Finalmente se destaca la necesidad de mantener siempre la sospecha de malignidad en pacientes con la sintomatología antes mencionada. El uso escalonado de técnicas diagnósticas y de procedimientos invasivos como la colangiografía directa y la cirugía favorecen la caracterización más temprana de la etiología. Asimismo, es imprescindible el abordaje multidisciplinario para el manejo de patologías complejas.

## CAPÍTULO 5

### 5.1. CONCLUSIONES

1. Este reporte de caso resalta la importancia de obtener un diagnóstico temprano y preciso en pacientes que acuden con un síndrome colestásico, ya que existe la posibilidad de que el diagnóstico final no sea benigno. Inicialmente, se sospechó de un síndrome de Mirizzi —una complicación benigna de la colelitiasis— debido a los hallazgos clínicos e imagenológicos, lo que orientó el manejo hacia una resolución quirúrgica. Sin embargo, una evaluación más profunda reveló la presencia de un colangiocarcinoma perihiliar (pCCA) con metástasis hepáticas y peritoneales, modificando completamente el enfoque terapéutico, aunque de forma tardía.
2. El pCCA puede confundirse inicialmente con patologías benignas subyacentes, como el síndrome de Mirizzi, debido a la similitud en las manifestaciones clínicas, lo cual retrasa su detección y reduce las posibilidades de aplicar tratamientos con intención curativa. La fallida realización de dos CPREs ilustra las dificultades técnicas que pueden surgir durante el proceso diagnóstico, lo que obligó a recurrir a una laparoscopia diagnóstica. Esta intervención permitió un análisis más detallado de la enfermedad y la confirmación definitiva del diagnóstico.
3. La decisión intraoperatoria de realizar una colecistostomía y drenaje biliar fue acertada para el manejo inicial del síndrome colestásico. No obstante, la evolución clínica del paciente se complicó progresivamente, presentando múltiples eventos adversos como obstrucción biliar total, lo cual obligó a un cambio hacia un manejo paliativo con colocación de drenaje biliar por CPTH. El tratamiento oncológico con

quimioterapia se instauró con la intención de controlar la progresión tumoral, pero las complicaciones derivadas impidieron una mejoría significativa.

4. A pesar del manejo antibiótico y del drenaje de complicaciones como el bilioma y el derrame pleural, el estado general del paciente continuó deteriorándose hasta su fallecimiento. Este desenlace evidencia la agresividad del colangiocarcinoma perihiliar avanzado y la importancia de un diagnóstico precoz para evitar el retraso en la implementación de terapias potencialmente curativas.

## **5.2. RECOMENDACIONES**

1. En el contexto de pacientes que acudan con un síndrome colestásico, que no exista un consenso claro sobre su diagnóstico y mantengan una evolución clínica desfavorable, el caso debe ser analizado desde un punto de vista multidisciplinario, apoyándose en técnicas de imagen avanzadas y métodos de colangiografía directa, ya que el uso adecuado de herramientas diagnósticas no solo permite diferenciar entre entidades benignas y malignas, sino que también ofrece opciones terapéuticas provisionales antes del tratamiento definitivo.
2. Si la resección es una opción viable, se recomienda el DBP para prevenir la insuficiencia hepática, siempre que los beneficios superen los riesgos.
3. Al documentar esta asociación, se incentiva al desarrollo de protocolos y guías para el manejo del pCCA, para así dar con diagnósticos certeros, mejorar la calidad de vida y promover la supervivencia de los pacientes, en el contexto de estas patologías complejas.

## **DECLARATORIA DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Yo, Jeremy Mathias Calderón Torres con C.I. 1004597603, estudiante de la Carrera de Medicina en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador declaro que no tengo vínculos financieros, personales ni profesionales que puedan influir en mi objetividad o en la integridad del análisis y las conclusiones presentadas en relación con este trabajo de titulación para la obtención del título de pregrado.

## **PLAN DE PUBLICACIÓN**

Publicación de artículo en International Journal of Research in Medical Sciences.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aloia, T. A., Charnsangavej, C., Faria, S., Ribero, D., Abdalla, E. K., Vauthey, J. N., & Curley, S. A. (2007). High-resolution computed tomography accurately predicts resectability in hilar cholangiocarcinoma. *Am. J. Surg.*, *193*(6), 702-706.
- Aoyagi, Y., Gaudenzi, F., Wakabayashi, T., Teshigahara, Y., Nie, Y., & Wakabayashi, G. (2025). Robotic surgery for perihilar cholangiocarcinoma: a concise systematic review. *Surgical Endoscopy*, *39*(4), 2701-2710. <https://doi.org/10.1007/s00464-025-11650-3>
- ASGE Standards of Practice Committee, Anderson Michelle A and Fisher, L., Jain, R., Evans, J. A., Appalaneni, V., Ben-Menachem, T., Cash Brooks D and Decker, G. A., Early, D. S., Fanelli, R. D., Fisher, D. A., Fukami, N., Hwang, J. H., Ikenberry, S. O., Jue, T. L., Khan, K. M., Krinsky, M. L., Malpas, P. M., Maple, J. T., Sharaf, R. N., ... Dornitz, J. A. (2012). Complications of ERCP. *Gastrointest. Endosc.*, *75*(3), 467-473.
- Beltrán, M. A. (2012). Mirizzi syndrome: history, current knowledge and proposal of a simplified classification. *World J Gastroenterol*, *18*(34), 4639-4650.
- Benson, A. B., Abrams, T. A., Ben-Josef, E., Bloomston, P. M., Botha, J. F., Clary, B. M., Covey, A., Curley, S. A., D'Angelica, M. I., Davila, R., Ensminger, W. D., Gibbs, J. F., Laheru Daniel and Malafa, M. P., Marrero, J., Meranze, S. G., Mulvihill, S. J., Park, J. O., Posey, J. A., Sachdev, J., ... Zhu, A. X. (2024). Hepatobiliary Cancers. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, *7*(4), 350-391.
- Benson, A. B., Angelica, M. I., Abrams, T., Abbott, D. E., Ahmed, A., Anaya, D. A., & Hochstetler. (2023). NCCN guidelines Insights: biliary tract cancers, version 2.2023: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *21*(7), 694-704.
- Berardi, G., Lucarini, A., Colasanti, M., Mariano, G., Ferretti, S., Meniconi Roberto Luca and Guglielmo, N., Angrisani, M., Usai, S., Borcea, M. C., Canali, G., & Moschetta Giovanni and Ettore, G. M. (2023). Minimally Invasive Surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review of the short- and long-term results. *Cancers (Basel)*, *15*(11).
- Bergquist, A., Ekblom, A., Olsson, R., Kornfeldt, D., Lööf, L., Danielsson, Å., Hultcrantz, R., Lindgren, S., Prytz, H., Sandberg-Gertzén, H., Almer, S., & Granath Fredrik and Broomé, U. (2002). Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.*, *36*(3), 321-327.
- Bismuth, H., & Corlette, M. B. (1975). Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.*, *140*(2), 170-178.

- Bowlus, C. L., Arrivé, L., Bergquist, A., Deneau, M., Forman, L., Ilyas, S. I., Lunsford, K. E., Martinez, M., Sapisochin, G., Shroff, R., Tabibian, J. H., & Assis, D. N. (2023). AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 77(2), 659-702. <https://doi.org/10.1002/hep.32771>
- Bowlus, C. L., Arrivé, L., Bergquist, A., Deneau, M., Forman, L., Ilyas, S. I., Lunsford, K. E., Martinez, M., Sapisochin Gonzalo and Shroff, R., Tabibian, J. H., & Assis, D. N. (2023). AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 77(2), 659-702.
- Brindley, P. J., Bachini, M., Ilyas, S. I., Khan, S. A., Loukas, A., Sirica, A. E., Teh, B. T., Wongkham, S., & Gores, G. J. (2021). Cholangiocarcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 7(1).
- Burke, E. C., Jarnagin, W. R., Hochwald, S. N., Pisters P W and Fong, Y., & Blumgart, L. H. (1998). Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann. Surg.*, 228(3), 385-394.
- Buxbaum, J. L., Abbas Fehmi, S. M., Sultan, S., Fishman, D. S., Qumseya, B. J., Cortessis, V. K., Schilperoort, H., Kysh, L., Matsuoka, L., Yachimski, P., Agrawal, D., Gurudu, S. R., Jamil, L. H., Jue, T. L., Khashab, M. A., Law, J. K., Lee, J. K., Naveed, M., Sawhney, M. S., ... Wani, S. B. (2019). ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 89(6), 1075-1105.e15. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001>
- Choi, B. I., Han, J. K., Hong, S. T., & Lee, K. H. (2004). Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: Etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 17(3), 540-552.
- Dondossola, D., Ghidini, M., Grossi Francesco and Rossi, G., & Foschi, D. (2020). Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 26(25), 3542-3561.
- Ebata, T., Mizuno, T., Yokoyama, Y., Igami, T., Sugawara, G., & Nagino, M. (2018). Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.*, 105(7), 829-838.
- Esnaola, N. F., Meyer, J. E., Karachristos Andreas and Maranki, J. L., Camp, E. R., & Denlinger, C. S. (2016). Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*, 122(9), 1349-1369.
- Expert Panel on Interventional Radiology, Kavel Koepsel, E. M., Smolock, A. R., Pinchot, J. W., Kim, C. Y., Ahmed, O., Chamarthy, M. R. K., Hecht, E. M., Hwang, G. L., Kaplan, D. E., Luh, J. Y., Marrero, J. A., Monroe, E. J., Poultsides, G. A., Scheidt, M. J., & Hohenwarter, E. J. (2022). ACR appropriateness criteria\textregistered\management of liver cancer: 2022 update. *J. Am. Coll. Radiol.*, 19(11S), S390–S408.

- Govil, S., Reddy, M. S., & Rela, M. (2014). Surgical resection techniques for locally advanced hilar cholangiocarcinoma. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 399(6), 707-716. <https://doi.org/10.1007/s00423-014-1216-4>
- Guglielmi, A., Ruzzenente, A., Campagnaro Tommaso and Valdegamberi, A., Bagante, F., Bertuzzo, F., Conci, S., & Iacono, C. (2013). Patterns and prognostic significance of lymph node dissection for surgical treatment of perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Gastrointest. Surg.*, 17(11), 1917-1928.
- Gunasekaran, G., Bekki, Y., Lourdusamy, V., & Schwartz, M. (2021). Surgical treatments of hepatobiliary cancers. *Hepatology*, 73 Suppl 1(S1), 128-136.
- Hare, A. E., & Makary, M. S. (2022). Locoregional approaches in cholangiocarcinoma treatment. *Cancers (Basel)*, 14(23), 5853.
- Harrison, J. M., & Visser, B. C. (2024). Cholangiocarcinoma. *Surg. Clin. North Am.*, 104(6), 1281-1293.
- Hemming, A. W., Reed, A. I., Fujita, S., Foley, D. P., & Howard, R. J. (2005). Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.*, 241(5), 693-702.
- Hewitt, D. B., Brown, Z. J., & Pawlik, T. M. (2022). Current Perspectives on the Surgical Management of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Cancers*, 14(9), 2208. <https://doi.org/10.3390/cancers14092208>
- Hsing, A. W., Bai, Y., Andreotti, G., Rashid, A., Deng, J., Chen, J., Goldstein, A. M., Han, T.-Q., Shen, M.-C., & Fraumeni Jr, J. F. and G. Y.-T. (2007). Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: A population-based study in Shanghai, China. *Int. J. Cancer*, 121(4), 832-838.
- Hsing, A. W., Gao, Y.-T., Han, T.-Q., Rashid, A., Sakoda, L. C., Wang, B.-S., Shen, M.-C., Zhang, B.-H., Niwa, S., Chen, J., & Fraumeni Jr, J. F. (2007). Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br. J. Cancer*, 97(11), 1577-1582.
- Iacono, C., Ruzzenente, A., Campagnaro Tommaso and Bortolasi, L., Valdegamberi, A., & Guglielmi, A. (2013). Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: Highlights and drawbacks. *Ann. Surg.*, 257(2), 191-204.
- Ielpo, B., Rosso, E., d'Addetta, M. V., Abad, M., Vellalta, G., Sanchez-Velazquez, P., & Burdio, F. (2024). Robotic Approach for Perihilar Cholangiocarcinoma IIIA Type: Step-by-Step Procedure. *Annals of Surgical Oncology*, 31(5), 3084-3085. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-14956-z>
- Ielpo, B., Rosso, E., d'Addetta Maria Vittoria and Abad, M., Vellalta, G., Sanchez-Velazquez, P., & Burdio, F. (2024). Robotic approach for perihilar cholangiocarcinoma IIIA type: Step-by-step procedure. *Ann. Surg. Oncol.*, 31(5), 3084-3085.

- Ilyas, S. I., & Gores, G. J. (2013). Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, *145*(6), 1215-1229.
- Jones, M. W., & Ferguson, T. (2025). *Mirizzi Syndrome*.
- Kennedy, T. J., Yopp, A., Qin, Y., Zhao, B., Guo, P., Liu, F., Schwartz, L. H., Allen, P., D'Angelica, M., Fong, Y., DeMatteo, R. P., Blumgart, L. H., & Jarnagin, W. R. (2009). Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*, *11*(5), 445-451.
- Khan, A. S., & Dageforde, L. A. (2019). Cholangiocarcinoma. *Surg. Clin. North Am.*, *99*(2), 315-335.
- Khan, M. R., & ur Rehman, S. (2012). Mirizzi's syndrome masquerading as cholangiocarcinoma: a case report. *J. Med. Case Rep.*, *6*(1).
- Kloek, J. J., Marsman, H. A., van Vliet, A. K., Gouma, D. J., & van Gulik, T. M. (2008). Biliary drainage attenuates postischemic reperfusion injury in the cholestatic rat liver. *Surgery*, *144*(1), 22-31.
- Lee, I.-C., Stüben, B.-O., Fard-Aghaie, M., Giannou, A., Ghadban, T., Heumann, A., & Li, J. (2024). Individualized surgical approach based on Bismuth-Corlette classification for perihilar cholangiocarcinoma. *Clinical Surgical Oncology*, *3*(3), 100057.
- Leyva-Illades, D., Mcmillin, M., Quinn, M., & Demorrow, S. (2012). Cholangiocarcinoma pathogenesis: Role of the tumor microenvironment. *Transl Gastrointest Cancer*, *1*(1), 71-80.
- Li, H., Chen, L., Zhu, G.-Y., Yao, X., Dong, R., & Guo, J.-H. (2021). Interventional treatment for cholangiocarcinoma. *Front. Oncol.*, *11*, 671327.
- Lipsett, P. A., Pitt, H. A., Colombani, P. M., Boitnott, J. K., & Cameron, J. L. (1994). Choledochal cyst disease A changing pattern of presentation. *Ann. Surg.*, *220*(5), 644-652.
- Ma, W.-J., Yang, C., Jin, Y.-W., & Li, F.-Y. (2024). Total Three-Dimensional-Guided Laparoscopic Radical Resection for Left Perihilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, *31*(5), 3055-3056. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-14907-8>
- Mansour, J. C., Aloia, T. A., Crane, C. H., Heimbach, J. K., Nagino, M., & Vauthey, J.-N. (2015). Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*, *17*(8), 691-699.
- Merters, J., & Lamarca, A. (2023). Integrating cytotoxic, targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.*, *78*(3), 652-657.
- Molina, R., Bosch, X., Auge, J. M., Filella, X., Escudero, J. M., Molina, V., Solé, M., & López-Soto, A. (2012). Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis

of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol.*, 33(2), 463-474.

Molina, V., Sampson, J., Ferrer, J., Díaz, A., Ayuso, J. R., Sánchez-Cabús, S., Fuster, J., & García-Valdecasas, J. C. (2017). Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma: early results of en bloc portal vein resection. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 402(1), 95-104. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1542-9>

Molina, V., Sampson, J., Ferrer, J., Sanchez-Cabus, S., Calatayud, D., Pavel, M. C., Fondevila, C., Fuster, J., & Garcia-Valdecasas, J. C. (2015). Tumor de Klatskin: Diagnóstico, evaluación preoperatoria y consideraciones quirúrgicas. *Cir. Esp.*, 93(9), 552-560.

Nagino, M. (2012). Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's viewpoint on current topics. *J. Gastroenterol.*, 47(11), 1165-1176.

Nahon, P., Bamba-Funck, J., Layese, R., Trépo, E., Zucman-Rossi, J., Cagnot, C., Ganne-Carrié, N., Chaffaut, C., Guyot, E., Ziol, M., Sutton, A., Audureau, E. and A. C. C., & groups, C. (2023). Integrating genetic variants into clinical models for hepatocellular carcinoma risk stratification in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 78(3), 584-595.

National Comprehensive Cancer Network. (s. f.). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hepatobiliary cancers (Version 2.2024) [PDF]. En *Nccn.org*.

Nooijen, L. E., de Boer, M. T., Braat, A. E., Dewulf, M., den Dulk, M., Hagendoorn, J., Hoogwater, F. J. H., Lam, H.-D., Molenaar Quintus and Neumann, U., Porte, R. J., Swijnenburg Rutger-Jan and Zonderhuis, B., Kazemier, G., Klümpen, H.-J., van Gulik, T., Groot Koerkamp, B., & Erdmann, J. I. (2025). National consensus on a new resectability classification for perihilar cholangiocarcinoma - A modified Delphi method. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 51(2), 107117.

Nordenstedt, H., Mattsson, F., El-Serag, H., & Lagergren, J. (2012). Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer*, 106(5), 1011-1015.

O'Sullivan, B., Brierley, J., Byrd, D., Bosman, F., Kehoe, S., Kossary, C., Piñeros Marion and Van Eycken, E., Weir, H. K., & Gospodarowicz, M. (2017). The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol.*, 18(7), 849-851.

Otto, C. C., Mantas, A., Heij Lara Rosaline and Heise, D., Dewulf, M., Lang, S. A., Ulmer, T. F., Dahl, E., Bruners, P., Neumann, U. P., & Bednarsch, J. (2024). Preoperative predictors for non-resectability in perihilar cholangiocarcinoma. *World J. Surg. Oncol.*, 22(1), 48.

Palacios Martínez, D., Gutiérrez López, M., & Gordillo López, F. J. (2011). Síndrome de Mirizzi, una causa infrecuente de ictericia obstructiva. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 37(3), 167-169. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2010.10.008>

- Park, H. J., Kim, S. H., Jang, K. M., Choi, S.-Y., Lee, S. J., & Choi, D. (2014). The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures. *Eur. Radiol.*, 24(4), 947-958.
- Patel, A. H., Harnois, D. M., Klee, G. G., LaRusso, N. F., & Gores, G. J. (2000). The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 95(1), 204-207.
- Patel, T. (2001). Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*, 33(6), 1353-1357.
- Patel, T. (2002). Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer*, 2(1).
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2002). Bile duct cancer (cholangiocarcinoma) treatment (PDQ<sup>textregistered</sup>): Health professional version. En *PDQ Cancer Information Summaries*. National Cancer Institute (US).
- Serrablo, A., Serrablo, L., Alikhanov, R., & Tejedor, L. (2021). Vascular Resection in Perihilar Cholangiocarcinoma. *Cancers*, 13(21), 5278. <https://doi.org/10.3390/cancers13215278>
- Shaib, Y. H., Davila, J. A., McGlynn, K., & El-Serag, H. B. (2004). Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J. Hepatol.*, 40(3), 472-477.
- Sheng, R., Zheng, B., Zhang, Y., Yang Chun and Wu, D., Zhou, J., & Zeng, M. (2025). Assessment of intrahepatic cholangiocarcinoma with LI-RADS in the high-risk population: MRI diagnosis and postoperative survival. *Cancer Imaging*, 25(1), 40.
- Strom, B. L., Soloway, R. D., Rios-Dalenz, J. L., Rodriguez-Martinez, H. A., West, S. L., Kinman, J. L., Polansky, M., & Berlin, J. A. (1995). Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer*, 76(10), 1747-1756.
- Tavoloni, N., & Schaffner, F. (1985). The intrahepatic biliary epithelium in the guinea pig: Is hepatic artery blood flow essential in maintaining its function and structure? *Hepatology*, 5(4), 666-672.
- Teng, F., Tang, Y.-Y., Dai, J.-L., Li, Y., & Chen, Z.-Y. (2020). The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.*, 18(1).
- Toshima, F., Inoue, D., Yoshida, K., Izumozaki, A., Yoneda, N., Minehiro, K., & Gabata, T. (2022). CT-diagnosed extra-pancreatic extension of pancreatic ductal adenocarcinoma is a more reliable prognostic factor for survival than pathology-diagnosed extension. *Eur. Radiol.*, 32(1), 22-33.

- Valero III, V., Cosgrove, D., Herman, J. M., & Pawlik, T. M. (2012). Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 6(4), 481-495.
- van Eijck, F. C., van Veen, R. N., Kleinrensink, G. J., & Lange, J. F. (2007). Hartmann's gallbladder pouch revisited 60 years later. *Surgical Endoscopy*, 21(7), 1122-1125. <https://doi.org/10.1007/s00464-006-9058-y>
- Vogel, A., Bridgewater, J., Edeline, J., Kelley, R. K., Klumpen, H. J., Malka, D., Primrose, J. N., Rimassa L and Stenzinger, A., Valle, J. W., & Ducreux, M. (2023). Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 34(2), 127-140.
- Wetter, L. A., Ring, E. J., Pellegrini, C. A., & Way, L. W. (1991). Differential diagnosis of sclerosing cholangiocarcinomas of the common hepatic duct (Klatskin tumors). *Am. J. Surg.*, 161(1), 57-63.
- Wronka, K. M., Gr at, M., Stypułkowski, J., Bik, E., Patkowski, W., Krawczyk, M., & Zieniewicz, K. (2019). Relevance of preoperative hyperbilirubinemia in patients undergoing hepatobiliary resection for hilar cholangiocarcinoma. *J. Clin. Med.*, 8(4), 458.
- Yi, J., Hu, Z., Zhu, H., Qiu, Y., Zhou, B., & Wang, K. (2025). Complete laparoscopic radical resection of perihilar cholangiocarcinoma type IIIb. *J. Vis. Exp.*, 215.
- Yubin, L., Chihua, F., Zhixiang, J., Jinrui, O., Zixian, L., Jianghua, Z., Ye, L., Haosheng, J., & Chaomin, L. (2008). Surgical management and prognostic factors of hilar cholangiocarcinoma: experience with 115 cases in China. *Ann. Surg. Oncol.*, 15(8), 2113-2119.
- Zhang, X.-F., Beal, E. W., Merath, K., Ethun, C. G., Salem, A., Weber, S. M., Tran, T., Poultsides, G., Son, A. Y., Hatzaras, I., Jin, L., Fields, R. C., Weiss, M., Scoggins, C., Martin, R. C. G., Isom, C. A., Idrees, K., Mogal, H. D., Shen, P., ... Pawlik, T. M. (2018). Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *J. Surg. Oncol.*, 117(6), 1267-1277.