



Vigilancia del colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria: ¿es efectiva y está justificada?

Nataliya Razumilava, M.D.* y Gregory J. Gores, M.D.†

El objetivo de la vigilancia del cáncer es detectar el tumor o una lesión precancerosa en personas asintomáticas de alto riesgo, en las que es más probable que la enfermedad se pueda prevenir o curar¹. Este es un tema muy pertinente para los médicos que tratan a pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP).

La causa de la CEP no se conoce y en la actualidad no existen estrategias terapéuticas eficaces para prevenir la progresión de la enfermedad hepática. Las neoplasias malignas causan la muerte de hasta un 44 % de los pacientes con CEP². El riesgo de desarrollar colangiocarcinoma (CCA) en los pacientes con CEP es de aproximadamente 160 a 1560 veces mayor que el de la población general³ con un riesgo absoluto de aproximadamente el 9 % a los 10 años⁴. La edad media en

el momento del diagnóstico del CCA oscila entre los cuarenta y cincuenta años en los pacientes con CEP y entre los setenta y ochenta años en la población general. Dado el mayor riesgo de CCA que presentan los adultos jóvenes con CEP, a menudo se plantea la siguiente cuestión: ¿deben utilizarse estrategias de vigilancia para la detección precoz del CCA en estos pacientes? y, si la respuesta es afirmativa, ¿cuáles?

Desafortunadamente, todavía no existe una estrategia de vigilancia del CCA que se base en datos obtenidos de pacientes con CEP (Tabla 1). La posición de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) es que «en ausencia de información basada en la evidencia, muchos médicos controlan a sus pacientes con estudios por imágenes

Abreviaturas: CA 19-9, antígeno del carbohidrato 19-9; CCA, colangiocarcinoma; CEP, colangitis esclerosante primaria; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CRE, colangiografía retrógrada endoscópica; CRM, colangiografía por resonancia magnética; FISH, hibridación fluorescente *in situ*; RM, resonancia magnética; THO, trasplante hepático ortotópico.

De la *Division of Gastroenterology, University of Michigan, Ann Arbor, y la †Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, EE. UU.

Este trabajo ha sido financiado mediante la beca DK59427 del *National Institutes of Health* (otorgada a G.J.G.).

Posibles conflictos de intereses: ninguno que declarar

Recibido el 5 de mayo de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Consulte este artículo en Internet en wileyonlinelibrary.com

© 2016 American Association for the Study of Liver Diseases

TABLA 1. RESUMEN DE LAS ORIENTACIONES DE LAS SOCIEDADES PARA LA VIGILANCIA DEL CCA EN LA CEP

Sociedad profesional	Recomendaciones
Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD)	«No existe información adecuada sobre la utilidad del tamizaje del CCA en la CEP; en ausencia de información basada en la evidencia, muchos médicos solicitan a sus pacientes estudios por imágenes y determinaciones de CA 19-9 anuales» ⁵ .
Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL)	«Recomendamos evaluar el CCA en pacientes con deterioro del estado funcional constitucional o de los parámetros bioquímicos hepáticos» ⁵ . «En la actualidad no existe ningún marcador bioquímico o modalidad de imagen que se pueda recomendar para la detección precoz del colangiocarcinoma. Cuando esté indicado clínicamente, se practicará una CPRE con cepillado citológico (y/o biopsia)» ⁶ .
Colegio Americano de Gastroenterología (ACG)	«Considerar el tamizaje del colangiocarcinoma mediante pruebas de imagen transversales, ecografía o RM, regulares y CA 19-9 seriado cada 6-12 meses» ⁷ .

y CA 19-9 cada año»⁵. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), afirma que: «En la actualidad no existe ningún marcador bioquímico o modalidad de imagen que se pueda recomendar para la detección precoz del colangiocarcinoma. Cuando esté indicado clínicamente, se practicará una colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) con cepillado citológico (y/o biopsia)»⁶. Para el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG), «Los expertos en este campo recomiendan controlar la aparición de colangiocarcinoma con estudios por imágenes (ecografía y resonancia magnética [RM]) y antígeno del carbohidrato 19-9

(CA 19-9) obtenidos a intervalos regulares (cada 6-12 meses) a todos los pacientes con CEP»⁷. Vemos pues que, en este tema, incluso las guías y recomendaciones de las sociedades científicas difieren.

VIGILANCIA DEL CCA EN LA CEP: ¿ES EFICAZ?

Para que la vigilancia sea eficaz es necesario que se cumplan los siguientes criterios: (1) que la población de riesgo esté definida; (2) que se disponga de pruebas diagnósticas y de tratamientos de la enfermedad en

TABLA 2. PRINCIPIOS DE LA VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD Y SU APLICACIÓN A LA VIGILANCIA DEL CCA EN PACIENTES CON CEP

Criterios de éxito de la estrategia de vigilancia	Cumplimiento o no
Población de riesgo definida	Sí • Pacientes con CEP
Modalidades de vigilancia disponibles aceptables y asequibles	Sí • RM/CRM y CA 19-9 anuales
Modalidades de tratamiento disponibles aceptables y asequibles	Sí, pero muy limitadas • Resección en la enfermedad inicial con función hepática bien compensada • Quimioirradiación neoadyuvante seguida de trasplante hepático en el CCA perihilar inicial en centros muy especializados
Relación costo-efectividad del proceso	Desconocida • Debido a que la tasa de incidencia anual del CCA en la CEP es de un 1,5 %, lo que es comparable a la incidencia de carcinoma hepatocelular, la vigilancia podría estar justificada
Estandarización del proceso	Ninguna
Beneficios para la sobrevivencia del paciente	Sí • Los beneficios se limitan a los pacientes con enfermedad perihilar inicial resecable tratados con quimioirradiación neoadyuvante seguida de trasplante hepático en centros muy especializados

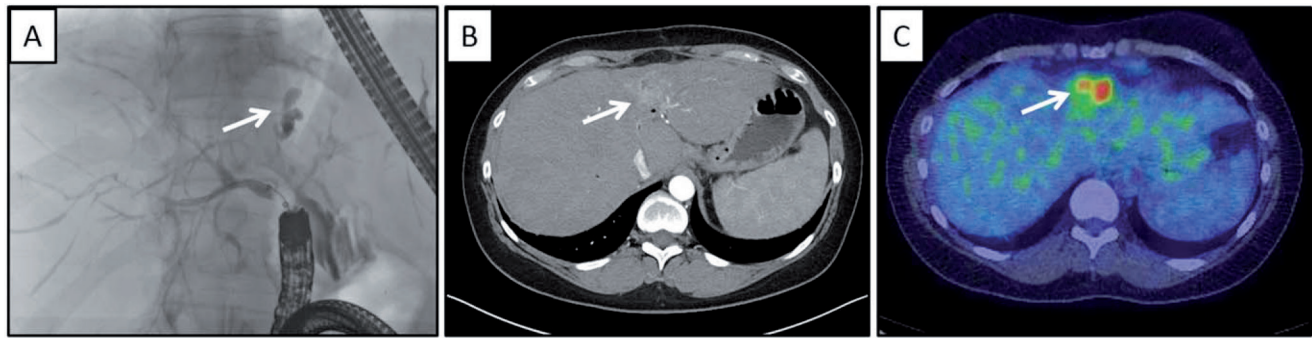


FIG 1 CCA en una mujer de 51 años de edad, asintomática, con CEP y CA 19-9 elevado. (A) CRE; la flecha blanca muestra una obstrucción segmentaria del conducto biliar, preocupante en este contexto, debido a que podría tratarse de un CCA. (B) RM; la flecha blanca indica una lesión de masa. (C) Tomografía por emisión de positrones; la flecha blanca muestra una ávida captación de ^{18}F -FDG, compatible con una neoplasia maligna.

estadio inicial aceptables y asequibles para la persona y la jurisdicción de interés; (3) que el proceso sea costo-efectivo y esté estandarizado; y (4) que la detección precoz del cáncer aporte un beneficio para la supervivencia del paciente. En los siguientes párrafos examinaremos estos criterios de vigilancia en el contexto de la CEP (Tabla 2).

En primer lugar, hoy desconocemos cuáles son los pacientes con CEP que tienen un mayor riesgo de desarrollar CCA. Se han propuesto diversos factores ambientales y genéticos, pero ninguno de ellos ha sido confirmado de forma convincente en los estudios de seguimiento. La duración de la enfermedad inflamatoria intestinal asociada y la colectomía para el tratamiento de la neoplasia de colon pueden identificar a un subgrupo de pacientes con CEP y riesgo elevado de CCA⁸, pero incluso esta observación debe ser confirmada. En alrededor del 50 % de los pacientes con diagnóstico de CEP y CCA, el CCA se observa en los 2 años posteriores al diagnóstico de la CEP. Esta observación sugiere que el riesgo de CCA puede ser mayor en los pacientes con CEP de reciente diagnóstico. Sin embargo, estos datos pueden prestarse a confusión debido a un sesgo de comprobación, ya que los síntomas tempranos de CCA pueden llevar al paciente a recibir atención médica por la CEP. No obstante, si la estrategia de vigilancia es costo-efectiva, la incidencia de CCA en pacientes con CEP (1,5 % anual)⁹ probablemente sea suficiente para justificarla, pues el punto de corte es aproximadamente el mismo (1,5-2 %) que se utiliza para justificar la vigilancia del carcinoma hepatocelular en la población de pacientes cirróticos.

La colangiografía por RM (CRM) combinada con la RM, la CPRE y el CA 19-9 son las modalidades más aceptadas de vigilancia del CCA en la CEP (Fig. 1). La sensibilidad de la RM/CRM para el diagnóstico del CCA es de un 89 % y su precisión de un 76 %. Una concentración de CA 19-9 ≥ 20 U/mL mejora la sensibilidad de la RM/CRM hasta un 100 %, a expensas de una disminución de la especificidad (38 %) y de la precisión (47 %). Los cepillados biliares obtenidos mediante CPRE para citología convencional y/o el análisis de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), que detectan alteraciones cromosómicas (polisomía es un equivalente de aneuploidía) son pruebas complementarias valiosas. La sensibilidad del FISH para la detección del CCA perihilar es del 38 % al 58 %, en comparación con el 15 % de la citología convencional. En pacientes con CEP, se observó que la combinación de CA 19-9 ≥ 129 U/mL y polisomía es predictiva de cáncer (*hazard ratio* 10,92; $p < 0,001$), y que la presencia de cualquiera de estos dos marcadores se asoció con diagnóstico de cáncer en los 2 años siguientes¹⁰. Debido a que la modalidad de vigilancia ideal debería tener una elevada sensibilidad y especificidad y además no ser invasiva, en nuestra opinión, la CPRE no es aceptable por ser demasiado invasiva, por presentar complicaciones de importancia (p. ej., pancreatitis, colangitis), por tener un rendimiento bajo debido a la escasez celular de las muestras citológicas y por no detectar las lesiones de masa en las que el conducto biliar principal no está involucrado. El CA 19-9 no puede utilizarse en forma aislada por no ser específico del CCA y por lo tanto puede estar elevado en la colangitis bacteriana, en otros cánceres

digestivos y ginecológicos y en personas fumadoras. Además, más de un 30 % de los pacientes con CEP y CA 19-9 ≥ 129 U/mL no padecerán cáncer a largo plazo. La utilidad del CA 19-9 está influenciada por el fenotipo del grupo sanguíneo de Lewis (un 7 % de la población es Lewis-negativa, con concentraciones indetectables de CA 19-9)⁹ y por las variantes alélicas de las fucosil-transferasas 2 y 3¹¹. La sensibilidad de la ecografía para la detección del CCA en la CEP es muy limitada. Tradicionalmente, se había considerado que el CCA era un tumor de crecimiento lento, pero se desconoce cuánto tiempo tarda en duplicar su tamaño, una información que podría orientar la frecuencia de la vigilancia. Esto ha sido muy difícil de definir en pacientes con CEP que muy a menudo presentan CCA perihilares que no forman masas. La relación costo-efectividad de la vigilancia de la CEP-CCA, así como su extensión se desconocen. Además, el acceso a estrategias de vigilancia dependerá de los recursos de la jurisdicción y personales. Sin embargo, la RM/CRM y la determinación del CA 19-9 sérico son métodos no invasivos que se pueden emplear como estrategia diagnóstica inicial y, de ser necesario, solicitar luego estudios más invasivos y más específicos, como una CPRE con cepillado citológico.

VIGILANCIA DEL CCA EN LA CEP: ¿ESTÁ JUSTIFICADA?

Si en un paciente con CEP se identifica un CCA en estadio inicial, ¿existe un tratamiento eficaz? La tasa de supervivencia a 5 años luego de la resección quirúrgica del CCA es inferior a un 30 %, incluso en pacientes que no presentan CEP y con función hepática preservada. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes seleccionados con CEP y CCA perihilar en estadio inicial la terapia de quimiorradiación neoadyuvante seguida de un trasplante hepático (TH), que practican centros muy especializados, es una opción terapéutica curativa cuya supervivencia a 5 años es superior a un 70 %. Los resultados del TH en el CCA perihilar inicial son idénticos a los obtenidos en el carcinoma hepatocelular, para el que existen políticas de vigilancia bien aceptadas. El protocolo de este enfoque de quimiorradiación más TH requiere disponer de muchos recursos y su aplicabilidad no se ha generalizado. Por ejemplo, frente a un diagnóstico de CCA no resecable un 37 % de los centros practicarían terapia neoadyuvante, un 33 % recurrirían al tratamiento paliativo, y el 30 % restante derivarían al paciente a otro centro¹².

La CEP es una patología rara y a menudo complicada con infección y colestasis, lo que requiere efectuar estudios por imágenes y una intervención urgente. Llevar a cabo ensayos controlados aleatorizados de estrategias de vigilancia no sería factible, porque el grupo control estaría inevitablemente contaminado por los estudios de imágenes solicitados por las necesidades clínicas del paciente. De hecho, es improbable que la relación costo-efectividad de la vigilancia del CCA en pacientes con CEP se pueda establecer a partir de un ensayo prospectivo y aleatorizado.

VIGILANCIA DEL CCA EN LA CEP: ¿QUÉ HACEN LOS MÉDICOS EXPERIMENTADOS?

Los pacientes buscan atención médica para aliviar su sufrimiento actual y futuro y para prolongar su vida. Los médicos deben responder a estos objetivos dentro del marco de una relación médico-paciente individual, exclusiva y no basada en resultados poblacionales abstractos. Médicos y pacientes deberían tomar las decisiones conjuntamente. En este contexto, los pacientes con CEP deberían ser informados de su riesgo de desarrollar cáncer, de las estrategias de vigilancia disponibles y de cómo se actuaría frente a un resultado positivo. Si el paciente opta por la vigilancia, los autores recomiendan efectuar RM/CRM anuales combinadas con determinaciones de la concentración sérica de CA 19-9. Frente al hallazgo de una estenosis biliar dominante y/o un aumento de CA 19-9 superior a 129 U/mL, se debe practicar una CPRE con cepillado biliar para efectuar un análisis citológico FISH o convencional. En pacientes con tumores perihilares iniciales se debería evaluar la posibilidad de TH y derivar a estos pacientes a centros especializados, si se considera que son candidatos adecuados para este protocolo.

Los puntos didácticos relativos a la vigilancia del CCA en la CEP incluyen:

- La relación costo-efectividad de la vigilancia del CCA en pacientes con CEP es desconocida.
- Debido a la rareza de la CEP, es improbable que sea factible llevar a cabo ensayos clínicos para evaluar el costo-efectividad de la vigilancia del CCA.
- En el 50 % de los pacientes con CEP destinados a desarrollar un CCA, el diagnóstico del tumor habitualmente se confirma durante los dos primeros años

de evolución de la hepatopatía. Por lo tanto, estos pacientes deberían ser sometidos a un tamizaje agresivo para CCA.

- En los pacientes con CEP las modalidades de vigilancia preferidas para el CCA son las no invasivas como la RM/CRM y el CA 19-9, con un punto de corte de ≥ 129 U/mL.
- La CPRE debería reservarse para pacientes con anomalías en las pruebas no invasivas (RM/CRM y CA 19-9) en combinación con una evaluación citológica de la polisomía mediante FISH, o cuando esté indicada clínicamente (como en los casos de ictericia).
- Los pacientes con CEP y CCA perihilar deberían ser derivados a centros especializados para evaluar la posibilidad de efectuar un TH.

CORRESPONDENCIA

Gregory J. Gores, M.D., Professor of Medicine and Physiology, College of Medicine Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905. Correo electrónico: gores.gregory@mayo.edu

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Sullivan T, Sullivan R, Ginsburg OM. Screening for cancer: considerations for low- and middle-income countries. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, eds. *Cancer: Disease Control Priorities*. Vol. 3. 3rd ed. World Bank Publications, Washington, DC; 2015.
- 2) Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011;54:1842-1852.
- 3) Singal AK, Stanca CM, Clark V, Dixon L, Levy C, Odin JA, et al. Natural history of small duct primary sclerosing cholangitis: a case series with review of the literature. *Hepatology* 2011;53:808-813.
- 4) Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;50:158-164.
- 5) Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.
- 6) EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237-267.
- 7) Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-659; quiz 660.
- 8) Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, Atkinson EJ, Juran BD, Lazaridis KN. Duration of inflammatory bowel disease is associated with increased risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and IBD. *Am J Gastroenterol* 2016;111:705-711.
- 9) Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383:2168-2179.
- 10) Barr Fritcher EG, Voss JS, Jenkins SM, Lingineni RK, Clayton AC, Roberts LR, et al. Primary sclerosing cholangitis with equivocal cytology: fluorescence in situ hybridization and serum CA 19-9 predict risk of malignancy. *Cancer Cytopathol* 2013;121:708-717.
- 11) Bonato G, Cristofori L, Strazzabosco M, Fabris L. Malignancies in primary sclerosing cholangitis - a continuing threat. *Dig Dis* 2015;33(Suppl 2):140-148.
- 12) Trilianos P, Selaru F, Li Z, Gurakar A. Trends in pre-liver transplant screening for cholangiocarcinoma among patients with primary sclerosing cholangitis. *Digestion* 2014;89:165-173.