



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ONCOLOGÍA

Actualidades en carcinoma hepatocelular

M. S. González-Huezo

Centro Médico ISSEMYM

Recibido el 22 de mayo de 2020; aceptado el 28 de mayo de 2020

A continuación se revisa la información reciente y relevante relacionada con el carcinoma hepatocelular (CHC). Se incluye la posición actual sobre la vigilancia en la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), así como resultados preliminares del tratamiento del CHC fuera de estadios curativos con la combinación de diversos tratamientos sistémicos disponibles.

Vigilancia del CHC en enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)

Está demostrado el desarrollo de CHC en individuos con EHNA sin cirrosis, por lo que existe la controversia sobre la necesidad de establecer vigilancia para este grupo de riesgo. Loomba y colaboradores¹ realizaron un análisis minucioso de la evidencia disponible y emitieron en febrero del 2020 una guía de práctica clínica al respecto, en la que sobresalen las siguientes recomendaciones.

En los pacientes con *cirrosis por la EHGNA*, la evidencia sugiere un riesgo anual de 1 a 3%, por lo que este grupo debe someterse a vigilancia convencional. En los sujetos *sin cirrosis por la EHGNA* está indicado diferenciar entre fibrosis avanzada o ausencia de fibrosis mediante la realización de al menos dos estudios no invasivos, uno serológico y otro

de imagen; y, de acuerdo con los resultados, se sugiere incluir a los pacientes con *fibrosis avanzada* en programas de vigilancia para CHC, pero no a los individuos *sin evidencia de fibrosis avanzada*. Éste es un primer esfuerzo documentado que tiene el objetivo de identificar y priorizar el riesgo de CHC en las diferentes fases de esta enfermedad; indudablemente queda mucho por conocer en cuanto a la hepatocarcinogénesis en esta entidad.

Avances terapéuticos en estadios no curativos

Después de una década de contar con un solo esquema médico aprobado para el tratamiento del CHC, a partir del 2017 han estado disponibles múltiples fármacos, todos aprobados, que se dividen de acuerdo con su mecanismo de acción en: a) antiangiogénicos, como los inhibidores de multicitinasas y anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF); y, b) los inhibidores del punto de control inmunitario (Ab anti-PD-L1, Ab anti-PD1 y Ab anti-CTLA-4). Muchas de estas fórmulas se aprobaron a partir de resultados en estudios de fases I y II y, con posterioridad, algunos compuestos como el nivolumab y el pembrolizumab fallaron para los objetivos preestablecidos en los estudios de fase III,^{2,3} aunque con evidencia de

utilidad clínica. En términos generales, la mayoría de las fórmulas prolonga en grado discreto la supervivencia y la decisión de elegir uno u otro no se ha determinado con claridad. Si bien las fórmulas aceptadas en primera línea poseen el mismo mecanismo de acción y perfil de seguridad (sorafenib y lenvatinib), en segunda línea deben tomarse en cuenta las siguientes consideraciones: el regorafenib sólo puede prescribirse en quien fracasa pero tolera el sorafenib, lo que limita su utilidad por la elevada frecuencia de efectos adversos del sorafenib. El cabozantinib puede administrarse ante la falla e intolerancia a las primeras líneas y ha recibido aprobación como segunda y tercera líneas. El ramucirumab falló en su objetivo primario de supervivencia en el estudio de fase III, pero se identificó que en los individuos con CHC y alfafetoproteína (AFP) > 400 mejoró de manera significativa la supervivencia, lo cual se confirmó en el estudio REACH-II; así se convirtió en el primer fármaco aprobado en una población con un biomarcador específico.⁴ Pese a que la inmunoterapia en monoterapia aprobada en la actualidad no satisfizo los objetivos preestablecidos en los estudios clínicos en cuanto a eficacia, en la proporción de individuos que experimentaron respuesta (~20%), ésta fue prolongada y sostenida, además de que este grupo farmacológico tiene un adecuado perfil de seguridad, lo que implica la necesidad de buscar biomarcadores que identifiquen a estos subgrupos. Dados los hallazgos anteriores, y como consecuencia lógica, son varias las combinaciones que se encuentran bajo evaluación en espera de un efecto, si no sinérgico cuando menos aditivo antitumoral, lo que parece haber logrado de acuerdo con los siguientes resultados preliminares.

Atezolizumab más bevacizumab (Ab anti-PD-L1 y Ab anti-VEGF 1 y 2). Esta combinación recibió aprobación acelerada de la FDA para evaluarse como primera línea de tratamiento en el año 2020. El estudio Imbrave 150⁵ fue un protocolo de fase III que evaluó la combinación respecto del sorafenib en cerca de 500 pacientes y sus objetivos primarios fueron supervivencia y progresión libre de enfermedad. Al momento de presentar los resultados, la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron significativamente mayores en la combinación (CR, 0.58; $p = 0.0006$; y 0.59, $p < 0.0001$, respectivamente), con una tasa objetiva de respuesta tres veces mayor para la combinación (27% vs. 12%, $p < 0.0001$).

Lenvatinib más pembrolizumab (inhibidor multicitinasas y Ab anti-PD-1). También recibió aprobación acelerada de la FDA para su evaluación como primera línea de tratamiento en julio de 2019, con base en los resultados preliminares de un estudio abierto de fase 1b en pacientes con CHC intermedio (no elegibles para quimioembolización) y avanzado⁶ en 104 pacientes; en este protocolo, los pacientes evaluables ($n = 67$) mostraron una tasa de respuesta objetiva (TRO) de 44.8% y duración de respuesta (DDR) de 18.7 meses. Un estudio de fase III (LEAP-002, NCT 03713595) que comparará la combinación contra el lenvatinib se encuentra en curso para confirmar o descartar estos hallazgos.

Nivolumab más ipilimumab (Ab anti-PD-1 y Ab anti-CTLA-4). Esta combinación recibió aprobación acelerada de la FDA como segunda línea en noviembre del 2019 por los hallazgos obtenidos en el estudio Checkmate 040,⁷ que evaluó la combinación a diferentes dosis; sus objetivos primarios fueron seguridad y tolerabilidad y los secundarios fueron

DDR, TCE (tasa de control de enfermedad), y SG. Se incluyó a 148 pacientes, la TRO fue de 31% (el doble en comparación con el nivolumab en monoterapia, 14%), TCE de 49% y SG de 22.8 meses, con una tasa de supervivencia a 24 meses de 40%. El esquema fue bien tolerado. Se encuentra en curso un estudio que revisa esta combinación como primera línea (Checkmate-9DW, NCT04039607).

Durvalumab más tremelimumab (Ab anti-PD-L1 y Ab anti-CTLA-4). Recibió la designación como fármaco sin interés comercial (*orphan drug*) de la FDA para tratamiento del CHC avanzado en enero del 2020 a partir de los resultados de un estudio de fase I/II con 40 pacientes;⁸ este protocolo registró una TRO en 17.5% y una respuesta parcial en 7/40, con una TCE de 57.5%. Hoy en día se encuentra en curso un estudio de fase III (HIMALAYA, NCT03298451) que comparará esta combinación con el tratamiento de primera línea (su inscripción ha terminado).

Como es posible observar, existen muchas combinaciones terapéuticas sistémicas bajo evaluación, algunas con diferentes mecanismos de acción, y los resultados preliminares de los protocolos disponibles son prometedores hasta el momento.

En la actualidad se encuentran en curso al menos 20 estudios clínicos que intentan evaluar la eficacia de las modalidades combinadas que incluyen tratamiento sistémico en combinación con modalidades locorregionales, entre ellas quimioembolización, ablación por radiofrecuencia o crioterapia, y radioembolización en estadios intermedios y avanzados.⁹ Algo similar puede decirse de los tratamientos con intención curativa (resección o ablación) en combinación con formas sistémicas, como adyuvancia o neoadyuvancia.¹⁰ Aún no están disponibles los resultados preliminares de estas dos últimas modalidades, si bien los resultados preliminares de las combinaciones sistémicas parecen promisorias, por lo que en un futuro cercano se espera cambiar la expectativa de supervivencia en este grupo de pacientes que, hasta el momento, tienen pronósticos sombríos.

Financiamiento

No se recibió financiamiento.

Conflicto de intereses

Para este documento no existe conflicto de intereses.

Referencias

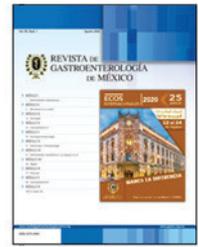
1. Loomba R, Lim JK, Patton, et al. AGA Clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology* 2020;158:1822-30. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.053.
2. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Checkmate 459: a randomized, multicenter phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) (abstract). *Ann Oncol* 2019;30(suppl 5):LBA38_PR.
3. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193-202.

4. Zhu AX, Galle PR, Llovet JM, et al. Prognostic and predictive value of baseline alpha-fetoprotein (AFP) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated with ramucirumab from two phase III studies (REACH, REACH-2). [abstract]. *Ann Oncol* 2019;30(suppl 5):753P.
5. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, et al. Imbrave 150: efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [Abstract]. *Ann Oncol* 2019;30(suppl 9) LBA3.
6. Llovet J, Shepard KV, Finn RS, et al. A phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Updated results [Abstract]. *Ann Oncol* 2019;30(suppl 5) 747P.
7. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from Checkmate 040 [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl 15) 4012.
8. Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):4073.
9. Singh P, Toom S, Avula A, et al. The immune modulation effect of locoregional therapies and its potential synergy with immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2020;7:11-7.
10. Nahon P, Vibert E, Nault JC, et al. Optimizing curative management of hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2020;40(suppl. 1):109-115.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ONCOLOGÍA

Cáncer de esófago y estómago

H. Medina-Franco FACS

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 8 de mayo de 2020; aceptado el 25 de mayo de 2020

A continuación se analizan los trabajos más destacados sobre cáncer de esófago (CE) y gástrico (CG) seleccionados para presentarse durante la *Digestive Disease Week* (DDW) de este año.

Cáncer de esófago

El CE es una neoplasia no tan frecuente, pero que se ha incrementado en forma muy notoria en las últimas décadas y con un pronóstico muy pobre. Un análisis de la base SEER de EUA, cuya finalidad era determinar si la presentación en edad temprana (< 50 años) supone un pronóstico más adverso, demostró una mediana de supervivencia global de sólo nueve meses (IQR, 3-24), consistente con el hecho de que la mayoría de los pacientes se presenta con metástasis regionales (29%) o a distancia (36%) y, si bien los jóvenes representan apenas 7.5% de la población, la proporción de metástasis a distancia es mayor (49%) aunque la supervivencia para cada estadio es mejor, posiblemente por tolerar tratamientos más radicales.¹

En relación con los factores de riesgo, en un análisis de dos grandes estudios de cohorte en EUA, el *Nurse's Health Study* y el *Health Professionals Follow-up study*, con más de 165 000 participantes, se documentaron 378 casos de CE y se estableció que la actividad física reduce su riesgo con un HR de 0.64 (IC95%, 0.31-1.29) entre el primero y último

quintiles.² La administración de estatinas se ha relacionado con reducción de riesgo o mejoría del pronóstico en algunas neoplasias, como el cáncer de ovario.³ Un estudio de casos (12 000) y controles (120 000) de pacientes con esófago de Barrett (EB), que analizó las bases SEER y Medicare, demostró que el uso de IBP y estatinas se vinculó con reducción del riesgo de CE (OR, 0.30; IC95%, 0.20-0.44; y OR, 0.33; IC95%, 0.21-0.51, respectivamente).⁴ En otro estudio retrospectivo de 2 081 pacientes con EB, de los cuales 704 tuvieron cáncer de cualquier sitio, las estatinas redujeron a la mitad el riesgo de cáncer extraesofágico y fueron en particular protectoras para cánceres urogenitales, cutáneos y óseos.⁵ Por último, en cuanto a factores de riesgo, otro estudio de casos y controles en pacientes con EB y CE documentó que los diversos componentes del síndrome metabólico pueden contribuir a una vía acelerada de desarrollo de CE, por lo que sugieren incorporarlos a los criterios para realizar escrutinio en pacientes con EB, con mayor exactitud y mejor relación costo-efectividad.⁶

En relación con la detección en pacientes de alto riesgo, se presentó un estudio de fase III con citoesponja-TFT3 comparada con el cuidado habitual (BEST 3); este protocolo indicó que el número de procedimientos a realizar para detectar un CE o EB con displasia fue de 184.⁷ Un análisis interino del uso de la citoesponja en el primer nivel de atención halló un razonable grado de aceptación.⁸

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, C. P. 14080. Ciudad de México. Tel. 55739321.
Correo electrónico: herimd@hotmail.com (H. Medina-Franco)

En cuanto al tratamiento del CE incipiente, el principal objetivo es establecer el riesgo de metástasis ganglionares para seleccionar al paciente elegible para tratamiento endoscópico. La mayor parte de las recomendaciones procede de países orientales y los modelos de predicción dependen del análisis de la pieza reseçada. Un estudio italiano de pacientes con tumores T1 sometidos a esofagectomía permitió la elaboración de un modelo basado en variables preoperatorias como edad del paciente y localización, grado, histología y longitud del tumor, con una AUC de 0.8; el modelo requiere validación en estudios más grandes.⁹ En EUA se ha incrementado la práctica de la resección endoscópica para tratar tumores T1; en un análisis de la *National Cancer Database* se identificó a 1,136 pacientes tratados endoscópicamente y se documentó que si bien el volumen del centro no se relacionó con mortalidad, sí con mayor supervivencia (HR, 0.94; IC95%, 0.91-0.98).¹⁰

Respecto del tratamiento paliativo, dos estudios prospectivos indicaron que la crioterapia, junto con la colocación de *stents* esofágicos, mejora en grado significativo la paliación de la disfagia y la calidad de vida en los pacientes con CE avanzado.^{11,12} Por último, el CE recurrente o metastásico se ha considerado incurable. En un estudio de 27 pacientes con recurrencia locorregional de CE y tratados en forma radical y multimodal con quimioterapia, radioterapia y resección, se notificó una supervivencia a cinco años de 47%.¹³ En una revisión sistemática de 48 estudios que analizaron el valor del tratamiento radical de metástasis de CE en ganglios o hígado, incluida la resección de éstas más quimioterapia y radioterapia, se encontró un beneficio en la supervivencia en un grupo seleccionado de pacientes.¹⁴

Cáncer gástrico

El CG es la tercera causa de muerte por cáncer en el plano global, con alta incidencia en Asia y algunas zonas de América Latina. En un estudio epidemiológico de Centroamérica con más de 1,000 pacientes se documentó una proporción elevada de CG difuso (38%), en especial en la población joven,¹⁵ situación que ya se había notificado en México con anterioridad.¹⁶ Otro estudio señaló que si bien el CG ha decrecido en la mayoría de los países, en la población joven (< 40 años) se ha incrementado en varias poblaciones, incluidos Suecia, afroamericanos de EUA, Ecuador y Reino Unido.¹⁷

En cuanto a los factores de riesgo para CG, el consumo de alcohol ha sido controversial; sin embargo, en un estudio de más de 700,000 pacientes, con 503 casos, se estableció una relación significativa entre consumo intensivo de alcohol y desarrollo de esta neoplasia, aun después de controlar otros factores de riesgo (OR, 1.06; IC95%, 1.03-1.1; $p < 0.001$).¹⁸ El *H. pylori* es reconocido como carcinógeno tipo I para CG; en un estudio experimental se encontró que el factor de virulencia CAGA1 induce la degradación de la proteína Siva1, altera la apoptosis y promueve la supervivencia de células dañadas, como un mecanismo de carcinogénesis.¹⁹

En relación con el tratamiento del CG incipiente, es clave identificar a pacientes con riesgo de metástasis ganglionares: en un metaanálisis, los factores predictores más importantes fueron la invasión linfática y linfovascular, y los autores proponen que la invasión linfática y vascular debe considerarse por separado.²⁰ En el análisis del sistema de

Veteranos de EUA, el riesgo de metástasis ganglionares cuando se cumplen los criterios absolutos para resección endoscópica es < 5%; no obstante, si se adoptan los criterios expandidos (tumor > 2 cm), el riesgo se eleva a 8.1% y para tumores T1b (submucosa) el riesgo es de 13.3%; este riesgo es más pronunciado para tumores proximales y, como es conocido, la presencia de metástasis ganglionares se acompaña de mortalidad.²¹ Resultados similares se publicaron al analizar la *National Cancer Database* de EUA con más de 200,000 casos de CG, en la cual la incidencia de metástasis ganglionares sólo es suficientemente baja en tumores T1a, bien diferenciados y sin invasión linfovascular (0.6% si el tumor es < 2 cm y 0.9% si es < 3 cm).²² La mayor parte de la información de tratamiento endoscópico se ha originado en Oriente; en un análisis de la base SEER se comparó el tratamiento endoscópico con el quirúrgico en el CG incipiente. Se incluyeron 2,219 CG, de los cuales 409 cumplían los criterios absolutos (diferenciados < 2 cm) y el resto criterios expandidos; en el primer grupo, la supervivencia fue significativamente mejor en aquellos tratados con endoscopia en comparación con la extirpación ($p = 0.049$); sin embargo, en sujetos con criterios expandidos (T1a, diferenciados, > 2 cm), la supervivencia a tres y cinco años fue mejor para la resección respecto de la endoscopia: 93 vs. 74% ($p = 0.005$) y 84 vs. 44% ($p = 0.001$), respectivamente.²³ Estos dos estudios apoyan la decisión, al menos en países occidentales, de adoptar los criterios absolutos (T1a, diferenciado < 2 cm) para indicar un tratamiento endoscópico de CG incipiente.

El efecto de la gastrectomía retardada después de resección endoscópica no curativa se analizó en un estudio de 6,512 pacientes con CG incipiente, que comparó el grupo llevado directamente a resección (93.8%) con aquellos en quienes se practicó gastrectomía retardada (6.2%), sin identificar diferencias en supervivencia a largo plazo o riesgo de metástasis.²⁴

En relación con el CG avanzado, se presentó un análisis de más de 3,000 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (nQT) y se encontró que la respuesta patológica completa se incrementaba cuanto más largo fuera el periodo entre la nQT y la extirpación; sin embargo, la supervivencia global se deterioraba si dicho intervalo era > 55 días, lo que ofrece información acerca del tiempo óptimo para realizar la operación.²⁵ Por último, existe controversia entre el uso de nQT y la quimioterapia-radioterapia en CG avanzado; en un análisis de la base SEER de casi 10,000 pacientes se concluyó que esta última conducta modifica de modo favorable la supervivencia de pacientes con CG avanzado de células en anillo de sello, en particular en tumores proximales.²⁶

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Kolb JM, Han S, Scott FI, et al. Occurrence of esophageal adenocarcinoma in the young is uncommon and presents with more advanced stage yet improved survival: a population-based

- study. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1016.
2. Kwon S, Ma W, Jovani M, et al. Physical activity is associated with a lower risk of esophageal cancer. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL 466.
 3. Medina-Franco H, Clemente-Gutiérrez U. Statin use is associated with increased survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Institutional experience and literature review. *J Oncology* 2020;1:1004.
 4. Loomans-Kroop HA, Chaloux M, Richmond E, et al. Proton pump inhibitor and statin use decrease risk of esophageal adenocarcinoma among individuals with Barrett's esophagus: a SEER-Medicare analysis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL 461.
 5. Sanghi V, Kumar MA, Alkhayat M, et al. Statins reduce the risk of all cancers in patients with Barrett's esophagus. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL Sa1675.
 6. Sawas T, Dimaghani S, Dhaliwai L, et al. Complications of metabolic syndrome may distinguish patients with esophageal adenocarcinoma from Barrett's esophagus alone. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1030.
 7. Fitzgerald RC, DiPietro M, O'Donovan M, et al. Results from the Barrett's oesophagus trial 3 (BEST 3): a randomized controlled trial comparing the cytosponge-TFF3 test with usual care to identify oesophageal pre-cancer in primary care patients with chronic gastroesophageal reflux. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 634.
 8. Leeds S, Tiscornia-Wasserman P, Sepulveda AR, et al. Uptake and acceptance of cytosponge screening for Barrett's esophagus in the primary care setting. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL Sa1196.
 9. Capovilla G, Pierobon ES, Moletta L, et al. Lymph node status in T1 esophageal cancer: a predictive model based only on clinical characteristics. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL 85.
 10. Jawitz NG, Raman V, Jawitz OK, et al. Utilization trends and volumen-outcomes relationship in endoscopic resection for stage 1 esophageal cancer in the United States. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL 370.
 11. Kachaamy T, Sharma NR, Pannala R, et al. Cryotherapy in addition to chemotherapy for palliation of inoperable esophageal cancer: a multicenter prospective study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL 880.
 12. Eluri S, Kaul V, Sharma NR, et al. Palliative liquid nitrogen spray cryotherapy limits progression of dysphagia and improves quality of life in esophageal cancer: results from a prospective multicenter study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 883.
 13. Grou-Boileau F, Nevo Y, Sibli A, et al. Curative intent therapy for locoregional recurrence of esophageal cancer can prolong survival. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 306.
 14. Gentile D, Marano S, Riva P, et al. Does multimodality treatment improve survival in oligometastatic esophageal cancer? A systematic review. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 674.
 15. Domínguez RL, Norwood D, Domínguez LB, et al. The global reality of gastric cancer in low-resource settings: the 16-year experience in rural Central America. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL Mo1020.
 16. Ramos de la Medina A, Salgado-Nesme N, Torres-Villalobos G, et al. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer in a young patient population. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:240-244.
 17. Huang J, Chan PS, Pang TW, et al. Increasing incidence of gastric cancer in younger populations: a joinpoint regression analysis of global trend. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1007.
 18. Laszkowska M, Kim J, Hur C. Heavy alcohol use is associated with gastric cancer: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) from 1999-2016. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1011.
 19. Palrasu M, Zaika E, Gokulan RC, et al. Regulation of apoptotic and DNA damage responses by CAGA protein in gastric epithelial cells. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1373.
 20. Hatta W, Gotoda T, Kanno T, et al. Prevalence and risk factors for lymph node metastasis after noncurative resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1488.
 21. Kumar S, Chandrasekhar V, Metz DC, et al. Low frequency of lymph node metastasis in absolute, but not expanded indications for endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1486.
 22. Nustas R, Messallam AA, Gillespie TW, et al. Lymph node involvement in gastric adenocarcinoma using a large U.S. national cohort. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo 1081.
 23. Barakat M, Ramai D, Morgan D, et al. U.S. survival outcomes meeting japanese absolute and expanded criteria. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu 1493.
 24. Na JE, Lee H, Kim TJ, et al. Oncologic safety of delayed surgery after non-curative endoscopic resection in patients with early gastric cancer. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 79.
 25. Schultz KS, de Geus SW, Sachs T, et al. Impact of neoadjuvant therapy timing on short-and long term survival for gastric adenocarcinoma patients. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 785.
 26. Yang L, Tian Y. Clinicopathological features and treatment effects on gastric-signet ring cell cancer survival: results from 2006-2016 SEER database. Sesión de pósteres en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa 1334.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ONCOLOGÍA

Cáncer de colon y recto

O. Vergara-Fernández

Servicio de Colon y Recto, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 10 de mayo de 2020; aceptado el 25 de mayo de 2020

Resumen

Se realizó una revisión de 412 trabajos relacionados con “cáncer colorrectal” (CCR) aceptados para la *Digestive Disease Week*, programada en Chicago para el 2 al 5 de mayo del 2020. Los estudios descritos se presentan en relación con los siguientes temas: epidemiología, tamizaje, estudio histopatológico, presentación clínica y tratamiento.

Cambios de la epidemiología de las admisiones relacionadas con el cáncer colorrectal en EUA¹

Éste es un estudio retrospectivo que utilizó la base de datos nacional de pacientes hospitalizados por CCR en EUA del 2008 al 2014. El objetivo primario fue evaluar la tendencia de las admisiones relacionadas con el CCR.

Se analizaron 810,823 egresos con diagnósticos de CCR. Aunque el número de pacientes hospitalizados disminuyó del 2008 al 2014 (128,610 a 110,475; $p = 0.002$), la proporción de egresos de pacientes jóvenes (< 50 años) aumentó de 11.8% a 12.6% ($p = 0.02$). Se registró una tendencia similar en operaciones para CCR durante el mismo periodo y la proporción de pacientes jóvenes con intervenciones quirúrgicas aumentó. Los autores observaron que en los últimos siete años, la epidemiología de las admisiones relacionadas con el CCR ha cambiado. Hubo mayores admisiones de pacientes del sexo

masculino (52 vs. 50.5%; $p = 0.001$) y mayor número de individuos jóvenes (66 vs. 68 años; $p = 0.0001$). La frecuencia de metástasis pulmonares aumentó del 3.3% al 4.1%. Se observó una reducción de la mortalidad del 3% al 2.2% ($p < 0.001$) y la estancia hospitalaria decreció un día ($p < 0.001$).

Los autores reconocieron una disminución del número de pacientes hospitalizados por CCR en los últimos años, además de que la mejoría en las técnicas quirúrgicas ha reducido la mortalidad y la estancia hospitalaria.

Cáncer colorrectal en una población mexicana joven: características clínico-patológicas y endoscópicas²

El objetivo de este protocolo fue evaluar la prevalencia, las características clínico-patológicas y endoscópicas del CCR en una población de pacientes menores de 50 años durante cinco años.

Ésta es una revisión retrospectiva de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (2013-2018). Se incluyó a 1,576, de los cuales 390 fueron menores de 50 años (24.7%) y se excluyó a 76. De los 314, 51.9% correspondió a hombres. La edad promedio fue de 40 años. Los síntomas más comunes fueron sangrado y dolor abdominal, con un retraso en el diagnóstico de 8.8 meses. El principal sitio de localización

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, C. P. 14080, CDMX, México. Tel. 54870900, ext. 2142. Correo electrónico: omarvergara74@hotmail.com (O. Vergara-Fernández)

del tumor fue el recto (59.2%). Al momento del diagnóstico, el 40% tenía metástasis. La mortalidad global fue del 47.6%, con mejor pronóstico en mujeres y tumores del colon derecho.

Los autores concluyeron que una cuarta parte de los pacientes fue menor de 50 años. Más de la mitad de los casos se localizó en el recto y el 40% tenía metástasis al momento del diagnóstico.

Cáncer colorrectal en jóvenes: ¿debe comenzarse el tamizaje a los 45 años? Evidencia de un gran estudio basado en la población de todo el Estado³

La *American Cancer Society* ha recomendado en fecha reciente iniciar el tamizaje a los 45 años, pero ésta no es una práctica común. En este estudio, los autores analizaron tres bases de datos de Florida (2005-2017). El análisis primario incluyó a todas las personas “expuestas” a una colonoscopia entre los 45 y 49 años. Los individuos que tuvieron una visita médica sin colonoscopia se catalogaron como “no expuestos”. Como control se estudió a sujetos de 50 a 54 años.

La incidencia de CCR por 100,000 personas-años fue de 20.8 (18.5-23.4) para el grupo de 45 a 49 años con colonoscopia, en comparación con 30.6 (29.8-31.5) para los que no tuvieron colonoscopia. El HR de los “expuestos” respecto de “no expuestos” fue de 0.62 (IC95%, 0.55-0.70; $p < 0.0001$). De forma similar, la incidencia de CCR por 100,000 personas-años fue de 19.0 (17.7-20.4) para el grupo de 50 a 54 años con colonoscopia, en comparación con 51.9 (50.7-53.1) para los que no tuvieron colonoscopia. El HR de los “expuestos” contra los “no expuestos” fue de 0.36 (IC95%, 0.33-0.38; $p < 0.0001$).

Los autores concluyeron que existe una sólida relación entre la exposición a una colonoscopia y una disminución de la incidencia de CCR en individuos de ambos grupos; ésta es una información valiosa para futuras guías de tamizaje.

¿Qué guías terapéuticas seguir? Una encuesta nacional de la conciencia de los médicos de primer contacto y la adopción de las guías de tamizaje del CCR de la *American Cancer Society*⁴ (Trabajo distinguido)

Los autores desarrollaron un cuestionario para evaluar a médicos de primer contacto en la adopción de las recomendaciones de tamizaje para CCR de la *American Cancer Society*. La tasa de respuesta fue del 54% ($n = 325$). La mayoría de los respondedores (77.2%) refirió estar consciente de las recomendaciones. De aquellos que estaban conscientes, sólo el 27.1% (68/251) señaló que estas recomendaciones cambiaron su práctica. De éstos, el 41.2% comenzó el tamizaje de los 45 a los 49 años, el 8.8% entre los 40 y 44 años y el 50% entre los 50 y 60 años.

Los autores hallaron un alto grado de conciencia de las recomendaciones; sin embargo, la adopción de éstas ha sido discreta y sólo una minoría informa un cambio en su práctica clínica.

Una historia de dos cánceres: ¿la resección de ganglios linfáticos significa lo mismo en los cánceres de colon y recto?⁵

Las guías terapéuticas indican que el número mínimo de ganglios linfáticos (GL) para una buena resección oncológica es de 12. El objetivo de este estudio fue identificar si el tratamiento neoadyuvante (NA) reduce las tasas de positividad de GL, la etapa clínica y la cosecha ganglionar (CG).

Se estudió a todos los pacientes (etapas II y III) sometidos a operación (2010-2015) a partir de la base de datos NCDB. Se incluyó a un total de 38,774 pacientes con cáncer de colon y 21,354 con cáncer de recto, de los cuales 1.6% (620) y 85.7% (18,311) recibieron NA. De los enfermos con cáncer de recto, el 81.2% recibió NA. Los individuos con NA tuvieron más probabilidad de tener una disminución de su etapa y una enfermedad patológica N0 en el cáncer de recto. La CG en el grupo con NA fue menor que el grupo sin NA (colon: 19.8 vs. 21.0, $p < 0.01$; recto: 15.7 vs. 20.0, $p < 0.0001$).

Los autores concluyeron que, en el contexto de neoadyuvancia, las recomendaciones de la guías con respecto al mínimo número de GL no es relevante.

El *stent* colónico preoperatorio no se relaciona con un aumento del riesgo de recurrencia del cáncer comparado con la operación de primera instancia en pacientes con cáncer colorrectal obstructivo: un estudio multicéntrico⁶

El objetivo del protocolo fue evaluar los resultados del uso del *stent* colónico preoperatorio con respecto a recurrencia y tasa de estomas, en comparación con pacientes con resección de primera instancia con CCR obstructivo y no obstructivo.

Hasta 81 pacientes tuvieron colocación de *stent* colónico preoperatorio. No hubo una diferencia a los seis meses y al año en las recurrencias en los grupos con *stent* y los dos tipos de operación (3%, 15%, 5% respectivamente; $p = 0.156$, $p = 1.00$). En relación con la tasa de estomas, el grupo con *stent* registró una porcentaje del 16% al año, comparado con 33% en el grupo de operación con cáncer obstructivo ($p = 0.066$), y del 16% en el grupo de operación con cáncer no obstructivo ($p = 1.0$). Las infecciones posoperatorias, las fugas de anastomosis y las complicaciones totales fueron similares en los tres grupos ($p > 0.05$).

Los autores concluyeron que el uso de *stents* preoperatorios no se vinculó con un aumento del riesgo de la recurrencia por el cáncer al año de la intervención y que el porcentaje de pacientes con estoma al año fue similar en ambos grupos.

Efecto de las complicaciones posquirúrgicas en los resultados oncológico a largo plazo después de una resección curativa para cáncer colorrectal (etapas I-III): una revisión sistemática y metaanálisis⁷

El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue evaluar el efecto de las complicaciones posoperatorias en los resultados oncológicos a largo plazo después de una resección curativa para CCR.

Se incluyeron 16 estudios retrospectivos con 37,192 pacientes. El análisis de los estudios mostró que las complicaciones posoperatorias predicen una peor supervivencia global [HR de 1.43 (IC95%, 1.28-1.60; $P < 0.00001$)], supervivencia libre de enfermedad [HR de 1.46 (IC95%, 1.18-1.79; $P < 0.00001$)] y recurrencia global [HR de 1.19 (IC95%, 1.04-1.37; $P = 0.01$)].

Los autores concluyeron que las complicaciones posquirúrgicas anticipan una peor supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, y recurrencia después de una resección curativa para CCR; y que analizarán los resultados en subgrupos.

El aumento de la proteína C-reactiva como predictor temprano de fuga de anastomosis en cirugía abdominal mayor⁸

La fuga de anastomosis es una complicación crítica en cirugía gastrointestinal. El objetivo del estudio fue evaluar el papel de la proteína C-reactiva (PCR) para predecir fugas de anastomosis en cirugía abdominal mayor.

En este estudio se midieron la PCR y la biometría hemática en los días tercero y quinto posoperatorios (POP). La precisión diagnóstica se evaluó por el área bajo la curva (AUC). Se incluyó a un total de 97 pacientes. Los diagnósticos más comunes fueron: CCR (56%), cáncer gástrico (36%) y enfermedad diverticular (4%). El 23% tuvo complicaciones posoperatorias, de las cuales 5% correspondió a fuga de la anastomosis. El factor predictivo más significativo fue un incremento de la PCR ≥ 2.84 mg/L entre los días tercero y quinto POP (AUC, 0.99; sensibilidad, 95.6%; especificidad, 100%). La precisión de otros marcadores fue baja.

Los autores indicaron que el aumento de la PCR entre el tercero y quinto días POP fue un predictor temprano de fuga de anastomosis. El conteo de los leucocitos tuvo un pobre valor diagnóstico.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Bhurwal A, Mutneja HR, Tawadros A, et al. Changing epidemiology of colorectal cancer related admissions in United States. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1844.
2. Escobedo-Paredes D, Manzano-Robleda MC, Hernández-Guerrero A. Colorectal cancer in a young mexican population. Clinicopathological and endoscopic characteristics. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1655.
3. Ladabaum U, Sehgal M, Mithal A, et al. Colorectal cancer (CRC) in the young: Should screening start at 45 years? Evidence from a Large State-Wide Population-Based Study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1821.
4. Read A, Weissman A, Waljee AK. Which guideline to follow? A National Survey of Primary Care Physicians' Awareness and Adoption of the 2018 American Cancer Society Colorectal Cancer Screening Guideline. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1594.
5. Arrington A, OGrady C, Khreiss M, et al. A tale of two cancers. Do lymph node resections truly mean the same in colon and rectal cancers? Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 902.
6. Li X, Tintara S, Hussain MS, et al. Preoperative colonic stenting is not associated with an increased risk of recurrent cancer compared to upfront surgery in patients with obstructive colorectal cancer, a multi-center study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1623.
7. Mualla N, Hussain MR, Akrmah M. The impact of post-surgical complications on long term oncological outcomes following curative resection of colorectal cancer (stage I-III). A systematic review and meta-analysis. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 907.
8. Borráez-Segura B, Orozco JP, Anduquia F, et al. Increase in C-reactive Protein as an early predictor of anastomotic leakage in mayor abdominal surgery. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo2006.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ONCOLOGÍA

Actualidades en tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

E. Acosta-Ponce de León*, M. J. Tamayo-Huerta, P. M. Moreno-Ramírez

Hospital Ángeles Puebla

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 29 de mayo de 2020

El advenimiento de la medicina de precisión, basada en técnicas moleculares y genéticas, ha permitido identificar blancos terapéuticos en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*), mediante el uso de secuenciación de siguiente generación (NSG). El grupo de Lee identificó “puntos calientes”, variaciones de un nucleótido, inserciones y deleciones en genes como *KIT*, *PIK3CA* y *PDGFRA*, entre otros, en el DNA de 30 pacientes coreanos con GIST, que pueden orientar la terapéutica de los pacientes con GIST resistente a inhibidores de la tirosina cinasa.¹

En la búsqueda de biomarcadores que puedan caracterizar el pronóstico de los pacientes con GIST, el grupo del Hospital Universitario de Nagoya en Japón demostró que los valores bajos de ETV1 (variante de translocación 1 del gen *ETS*) obtenido mediante análisis de DNA en muestras de aspiración con aguja fina guiadas por ultrasonido transendoscópico (EUS) en pacientes con GIST se relacionan con peor pronóstico, por lo que podrían incorporarse a los criterios de GIST del alto riesgo.²

La utilidad de las técnicas endoscópicas para el tratamiento de los GIST gástricos es bien conocida. Sang y colaboradores³ compararon la disección endoscópica de la submucosa (DES) con tracción con asa de polipectomía y DES convencional en un estudio aleatorizado de 20 pacientes por grupo;

estos especialistas encontraron que el grupo de tracción con asa de polipectomía requirió menor tiempo operatorio y no presentó mayores complicaciones. En cuanto a la seguridad de la resección endoscópica tunelizada de la submucosa (RETS), comparada con la resección de espesor total endoscópica de la submucosa (RETES), se ha observado que los pacientes sometidos a RETES necesitan una estancia hospitalaria más prolongada e inician dieta más tardíamente respecto de los pacientes sometidos a RETS; no obstante, se obtienen con mayor frecuencia resecciones completas de los tumores en los sujetos sometidos a RETES de acuerdo con un estudio retrospectivo de 46 pacientes del grupo de Chiu y colaboradores.⁴

En cuanto a la modalidad terapéutica de los GIST no metastásicos, varios factores deben tomarse en consideración, entre ellos la localización, el tamaño del tumor, el índice mitótico y la sospecha de afectación de los ganglios linfáticos locorregionales, además de la capacidad para conseguir una resección completa del tumor con márgenes negativos (R0).

La correlación entre la capacidad de reseccionar los GIST no metastásicos con márgenes microscópicamente negativos (R0) y márgenes con afectación microscópica (R1) no tiene efecto en la sobrevida global de estos pacientes, lo cual debe considerarse al elegir el tipo de abordaje terapéutico,

* Correspondencia de autor: Av. Kepler 2143-3810, Col. Reserva Territorial Atlixcayotl, C. P. 72197, Puebla, Puebla. Tel. 2224315285. Correo electrónico: eacostamd@hotmail.com (E. Acosta-Ponce de León)

sobre todo en pacientes con tumores pequeños y no elegibles para procedimientos quirúrgicos mayores por ser portadores de comorbilidad.⁵

La incidencia de metástasis ganglionares en los pacientes con GIST gástricos < 5 cm de tamaño es muy baja (< 2%), cualquiera que sea el índice de mitosis, por lo que estos sujetos podrían ser elegibles para un abordaje terapéutico de mínima invasión, y los individuos con tumores > 5 cm y un índice mitótico alto deben considerarse para una operación mayor con resección linfática de acuerdo con un estudio retrospectivo de 5 069 pacientes de la *National Cancer Data Base* presentado por Blackshear y colaboradores.⁶

La localización de los GIST en el cardias representa un problema especial de tratamiento, sobre todo en los sujetos con tumores > 5 cm, ya que éstos requieren con mayor frecuencia resecciones quirúrgicas mayores, es decir, gastrectomías totales, casi totales o con resección parcial del esófago, lo que eleva la mortalidad quirúrgica (3.9% vs. 1.3%) y tienen una peor sobrevida global en comparación con pacientes con GIST localizados fuera del cardias.⁷ Asimismo, es de utilidad la administración de imatinib neoadyuvante y el empleo de técnicas mixtas (laparoscópica y endoscópica) para lograr la preservación del estómago en los tumores con esta localización.⁸

En cuanto a la seguridad y efectividad de las resecciones endoscópicas de los GIST localizados en el estómago, un metaanálisis de 10 estudios y 1 165 pacientes mostró que la resección endoscópica requirió menor tiempo operatorio, menor pérdida sanguínea, inicio de dieta más temprano, menor estancia intrahospitalaria, menor costo, similares tasas de conversión a otro tipo de procedimiento, resección completa, complicaciones y recurrencias al compararlos contra resecciones laparoscópicas, por lo que este abordaje debe considerarse como primera opción en los pacientes aptos para resección endoscópica.⁹ Sin embargo, un segundo metaanálisis que comparó los resultados de la resección endoscópica con la resección quirúrgica de los tumores del estroma gastrointestinal gástricos menores de 5 cm, incluidos siete estudios con 963 pacientes, demostró que la resección endoscópica requiere menor tiempo quirúrgico y tiene complicaciones similares a las de la resección quirúrgica; esta última se vincula al parecer con un mayor porcentaje de resecciones R0 pero, debido a que el número de datos es limitado, se deben realizar más estudios para corroborar dichos hallazgos.¹⁰

El tratamiento de los pacientes con GIST gástricos debe efectuarse en centros con equipos multidisciplinarios con amplia experiencia en técnicas endoscópicas y quirúrgicas avanzadas de mínima invasión, y que incorporen análisis

moleculares de estas neoplasias para identificar blancos terapéuticos y lograr resultados óptimos; estos últimos son posibles en la actualidad gracias a la medicina de precisión.

Financiamiento

El autor no dispuso de financiamiento para esta revisión.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses.

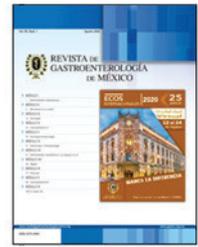
Referencias

1. Hee Lee S, Park J, Jung Sul H, et al. Genetic characterization of molecular targets in Korean patients with gastrointestinal stromal tumors. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1058.
2. Funasaka K, Nagasaka M, Nakagawa Y, et al. ETV1 assessment using EUS-FNA sample is a candidate biomarker of gastrointestinal stromal tumors. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1064.
3. Sang H, Zhang G. Usefulness of snare traction for endoscopic submucosal dissection among gastric stromal tumors. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1098.
4. Chiu PWY, Chi Yip H, Chan SM, et al. Endoscopic full thickness resection compared to submucosal tunnel endoscopic resection for treatment of gastric GIST. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 163.
5. Blackshear L, Gillespie TW, Merchant A, et al. Surgical margin status and overall survival in gastric gastrointestinal stromal tumors. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1495.
6. Blackshear L, Gillespie TW, Merchant A, et al. Metastasis and lymph node spread in gastric gastrointestinal stromal tumors. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1529.
7. Blackshear L, Gillespie TW, Merchant A, et al. Gastric gastrointestinal stromal tumors presenting in the cardia. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 185.
8. Taylor L, Lidor AO, Shada A. Transgastric laparoscopic assisted endoscopic excision of a gastric GIST. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 513.
9. Zhu H, Miao L. Comparison of endoscopic versus laparoscopic resection for gastric gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1535.
10. Kamal F, Khan MA, Talat A, et al. Endoscopic vs. surgical resection for gastric gastrointestinal stromal tumors <5cm in size: systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1504.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ONCOLOGÍA

Lesiones benignas y malignas de la vía biliar

M. Á. Mercado*, F. C. Villaseñor

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 20 de mayo de 2020; aceptado el 28 de mayo de 2020

Lesiones benignas de vía biliar

La lesión benigna de vía biliar (LBVB) es una complicación infrecuente (0.1%-0.3%) y grave posterior a una colecistectomía que afecta de modo significativo la calidad de vida y reduce la supervivencia en general. Para la prevención de LBVB existe una amplia variedad de medidas, entre ellas el tiempo fuera antes de colocar clip o seccionar, la posibilidad de variaciones anatómicas, el uso de colangiografía transoperatoria y la solicitud de ayuda de otro cirujano en caso de presentar dificultad. Por mucho, la forma de prevención más conocida es la visión crítica de seguridad (VCS) que desarrolló Strasberg y que permite la visualización del *triángulo de Calot moderno* (conducto cístico, conducto hepático común y borde hepático).^{1,2} En una colecistectomía complicada que impide la VCS, la continuación de disección en un área de alto riesgo puede provocar la identificación errónea de estructuras, lo que produciría una LBVB. En consecuencia, no lograr la VCS es una indicación para finalizar la operación e intentar otra técnica quirúrgica.¹

Una de las situaciones en las cuales no es posible la VCS son las variaciones anatómicas y los cambios inflamatorios; estos últimos pueden incluir al *triángulo de Calot* y obliterarlo. Este último fenómeno, referido en fecha reciente como *vanishing Calot* o síndrome de pseudo-Mirizzi, describe

un desvanecimiento del área anatómica delimitada por la vesícula biliar y conducto hepático, secundaria a un proceso inflamatorio. Esto da lugar a la unión de estas dos estructuras y la obliteración del *triángulo de Calot*.^{1,2}

En México, el síndrome de pseudo-Mirizzi adquiere relevancia como causa de LBVB cuando se malinterpreta como *síndrome de Mirizzi* (SM). Este último es una alteración que afecta al 0.1% de los pacientes con colelitiasis. Se desarrolla cuando existe un lito impactado en el cuello de la vesícula biliar o conducto cístico, lo que provoca compresión del conducto biliar común. Las principales características de SM son ictericia y patrón bioquímico obstructivo y al final progresa a una fístula colecistocolédociana. Es común que los cirujanos consideren de manera errónea el SM como causa de LBVB. A diferencia de un SM, en la mayoría de los casos la LBVB ocurre sin una concreción impactada y, cuando está presente, casi nunca causa obstrucción biliar.^{1,2} La importancia de sospechar el síndrome de pseudo-Mirizzi, cuando no se logra VCS, radica en que el proceso inflamatorio en el triángulo de Calot provoca una alteración anatómica que, al traccionar la bolsa de Hartman, expone el conducto biliar común y se asume de forma equivocada que es el conducto cístico. Por lo tanto, debe considerarse un punto de inflexión y no continuar la disección de un área de alto riesgo; es necesario cambiar a una

* Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, C. P. 14080, Ciudad de México. Tel. 54870900, ext. 7452 y 7453. Correo electrónico: mercadiazma@yahoo.com (M. Á. Mercado)

técnica quirúrgica alterna para terminar el procedimiento; una colecistectomía subtotal es una excelente opción.^{1,2}

En el caso de que las medidas para evitar una LBVB no satisfagan su objetivo, el desenlace de LBVB depende en gran parte de la capacidad de identificar el mejor momento para reparar la lesión y derivar a los pacientes a centros especializados en el tratamiento de LBVB. Wang y colaboradores realizaron un metaanálisis de 32 cohortes para analizar la relación entre los tiempos de reparación y referencia y los resultados clínicos de LBVB. Se observó que era más frecuente la falla de la reparación temprana (< 6 sem) en comparación con la reparación tardía (> 6 sem) con significancia estadística (OR, 1.65; IC95%, 1.14-2.37; $p = 0.007$). El intento de reparación en la misma intervención se vincula con un incremento de la falla de reparación (60% vs. 34.1%), además de que muchos cirujanos no tienen experiencia en la reparación de LBVB.³

En cuanto al mejor momento de referencia, una en un lapso < 6 semanas se relacionó con una menor falla en la reparación de la vía biliar (OR, 0.28; IC95%, 0.17-0.45; $p < 0.001$). Por otra parte, una referencia tardía > 6 semanas a un centro especializado se vinculó con un incremento de la tasa de falla de reparación (OR, 4.03; $P < 0.001$), mayores complicaciones posoperatorias (OR, 2.18; $P < 0.001$) y aumento de las estenosis biliares (OR, 6.23; $P < 0.001$).⁴ Una referencia oportuna hace posible un tratamiento específico, según sea el tipo de lesión en el árbol biliar.

Dentro del sistema de clasificación de Strasberg, en las lesiones de tipo E con pérdida de la continuidad del conducto hepático común es preferible una anastomosis hepatoyeyunal oportuna y de alta calidad. Una cohorte prospectiva con 207 pacientes con clasificación de Strasberg E identificó el patrón de daño histológico en el momento de reparación en un centro especializado y la comparó con la evolución clínica posquirúrgica (clasificación de McDonald). Las reparaciones practicadas cuatro meses después de la lesión se relacionan con una biopsia y un patrón de fibrosis y proliferación ductal ($P = 0.000$) secundarios al daño que ocasiona la obstrucción del flujo biliar. La fibrosis se vinculó con una peor evolución clínica posoperatoria y persistencia de la insuficiencia hepática a los tres meses de 88% y a los seis de 50%. En contraste, una reparación más temprana produjo patrones histológicos de inflamación y colestasis que se correlacionaron con persistencia de la insuficiencia hepática a seis meses de 0% y 2%, respectivamente. Esto destaca la importancia de una reparación oportuna para predecir una mejor evolución clínica postquirúrgica.⁵

En cuanto al resto de las lesiones de Strasberg, la de tipo A se trata en general con intervención endoscópica. En el tratamiento de las lesiones de tipos B y C o de conductos biliares segmentarios es posible tratar de forma quirúrgica y no quirúrgica. Shizas y colaboradores condujeron una revisión sistemática con 21 estudios para determinar el mejor tratamiento de este tipo de lesión. El tratamiento no quirúrgico tuvo una tasa de éxito similar a la del tratamiento quirúrgico (90%); sin embargo, se acompañó de una mayor atrofia hepática segmentaria. Por otra parte, el tratamiento quirúrgico logró una permeabilidad primaria en 90% en contraste con el abordaje no quirúrgico con 78%.⁴ A largo plazo, el control de esta lesión depende de la presencia de colangitis. Por último, en el tratamiento de Strasberg de tipo D se prefiere una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

(CPRE) con esfinterotomía, *stents* o una combinación. Desai y colaboradores analizaron por medio de una cohorte nacional en EUA de 550 pacientes los desenlaces y el mejor momento para efectuar una CPRE luego de una LBVB. Se observó que retrasar la CPRE más de tres días representa un menor riesgo de efectos adversos en comparación con la práctica del procedimiento invasivo en uno a dos días ($p < 0.001$). La práctica de una CPRE en menos de 24 horas tras la lesión se relacionó con un mayor riesgo de pancreatitis posterior a la CPRE ($P = 0.004$).⁶ El mejor momento para reparar una LBVB, incluso en el tratamiento no quirúrgico, debe ser selectivo y hay que considerar aspectos técnicos para asegurar mejores resultados a largo plazo.

Lesiones malignas de vía biliar

Las lesiones malignas de vía biliar incluyen un grupo heterogéneo de cánceres. Roos y asociados analizaron la supervivencia en los diferentes subtipos de cáncer de vías biliares (CVB). De 361 pacientes con CVB, la supervivencia a cinco años tuvo un intervalo de 29 a 37% y el subtipo anatómico no fue un predictor independiente de supervivencia.⁷ En general, el CVB tiene un mal pronóstico, sin mejoría de la supervivencia a través de los años. En un estudio epidemiológico de los últimos 51 años del colangiocarcinoma intrahepático (CCI) en EUA se describió un incremento de la tasa de incidencia ajustada a la edad y una disminución de la tasa de mortalidad en la última década, con una mejor supervivencia de 2007 a 2016, en contraste con 1966 a 2005 (tasa de supervivencia a cinco años: 7.8% vs. 6.3%, $p < 0.05$).⁸

En pacientes con colangiocarcinoma intrahepático, Ruzzenente y colaboradores identificaron factores independientes de pronóstico para supervivencia global por medio de una cohorte retrospectiva con 259 sujetos. La presencia del estado de nódulos linfáticos fue el factor más vinculado con el pronóstico, tanto para pacientes con CCI de tamaño tumoral < 3 cm (RR, 6.62; IC95%, 1.40-3.14; $p = 0.017$) como para tumores > 3 cm (RR, 2.23; IC95%; $p = 0.009$). La supervivencia global a cinco años para el tamaño tumoral < 3 cm con estado de nódulos linfáticos N0 contra N+ fue de 84.8% y 36.0% ($p = 0.032$) y para los tumores > 3 cm N0 de 52.6% y N1 de 36.2% ($p = 0.024$). En consecuencia, los autores recomiendan disección de nódulos linfáticos en todos los pacientes con CCI cualquiera que sea el tamaño tumoral por su importancia como marcador de supervivencia a largo plazo.⁹

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún financiamiento para la redacción de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Referencias

1. Mercado MA, Rueda-de Leon A, Cisneros-Correa J, et al. Vanishing Calot Syndrome: pseudo-Mirizzi syndrome. J Am Coll Surg 2020;230:841-2.

2. Strasberg S. Calot meets Mirizzi. *J Am Coll Surg* 2020;230(5):842-843.
3. Wang X, Wen-Long Y, Xiao-Hui F, et al. Early versus delayed surgical repair and referral for patients with bile duct injury. *Annals of Surgery* 2020;271:449-59.
4. Schizas D, Papaconstantinou D, Moris D, et al. Management of segmental bile injury after cholecystectomy: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2018;23:408-16.
5. Sánchez-Fernández PR. Ductal proliferation and fibrosis as indicators of hepatic failure in patients with bile duct injury. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 891.
6. Desai A, Twohig P, Trujillo S, et al. Clinical efficacy and outcomes of ERCP for the management of bile duct leaks: a National wide Cohort Study. Sesión de cartels presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1538.
7. Roos E, Strijker M, Franken L, et al. Comparison of short- and long-term outcomes between anatomical subtypes of resected biliary tract cancer in a Western high-volume center. *HPB*. 2019;2020;22:405-14.
8. Sharjeel H, Akbar N, Arshad A, et al. Incidence and mortality trends of intrahepatic cholangiocarcinoma in the US; an untold story of 50 years. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1646.
9. Ruzzenente A, Conci S, Vigano L, et al. Role of lymph node dissection in small (<3 cm) intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2019;23:1122-29.