



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Retos y oportunidades en el tratamiento del colangiocarcinoma en México

Consuelo Díaz-Romero^{1*}, Mariana de M. López-Lemus², Isaac Castañeda-Saldaña³,
Germán Calderillo-Ruiz¹, Fidel D. Huitzil-Meléndez⁴ y Abdel Dip-Borunda⁵

¹Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; ²Servicio de Oncología, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto.; ³Servicio de Oncología Médica, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Edo. de México; ⁴Unidad de Tumores Gastrointestinales, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁵Departamento de Investigación Biomédica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

Resumen

El colangiocarcinoma (CCA) es un grupo heterogéneo de tumores malignos que pueden surgir en cualquier parte de los conductos biliares con pronóstico desfavorable, cuya incidencia ha aumentado en las últimas dos décadas. En México, el CCA intrahepático ocupa el lugar 19 (1.5%) y el extrahepático, junto con tumores hepáticos y de vesícula biliar, el 22 (1.4%) entre todas las neoplasias malignas. Datos de series institucionales mexicanas (INCMNSZ e INCAN) muestran un predominio en mujeres (63-66%), consistente con registros latinoamericanos (ILARN-CCA, ESCALON), lo que contrasta con la distribución por sexo reportada en otras regiones. El presente manuscrito integra la literatura internacional con la experiencia clínica en instituciones de segundo y tercer nivel en México, identificando los principales retos: detección tardía, acceso limitado a biomarcadores moleculares y desigualdad en el acceso a tratamientos innovadores. Se estima que en México no más del 30% de los pacientes son candidatos a cirugía resectiva, otro 30% a quimioterapia paliativa y el 40% restante requiere manejo exclusivamente paliativo. Asimismo, se presenta una propuesta de ruta del paciente con CCA y recomendaciones concretas para abordar las necesidades actualmente no cubiertas.

Palabras clave: Colangiocarcinoma. México. Ruta del paciente.

Challenges and opportunities in the treatment of cholangiocarcinoma in Mexico

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a heterogeneous group of malignant tumors that can arise anywhere along the biliary tract, with an unfavorable prognosis, whose incidence has increased over the past two decades. In Mexico, intrahepatic CCA ranks 19th (1.5%) and extrahepatic CCA (together with liver and gallbladder tumors) ranks 22nd (1.4%) among all malignancies. Data from Mexican institutional series (INCMNSZ and INCAN) show a female predominance (63-66%), consistent with Latin American registries (ILARN-CCA, ESCALON), which contrasts with the sex distribution reported in other regions. This manuscript integrates international literature with clinical experience from secondary and tertiary care institutions in Mexico, identifying the main challenges: late detection, limited access to molecular biomarkers, and unequal access to innovative treatments. It is estimated that in Mexico no more than 30% of patients are candidates for resective surgery, another 30% for palliative chemotherapy, and the remaining 40% require exclusively palliative management. Additionally, a proposed patient journey for CCA and concrete recommendations to address currently unmet needs are presented.

Keywords: Cholangiocarcinoma. Mexico. Patient journey.

*Correspondencia:

Consuelo Díaz-Romero
E-mail: draonco.diaz@gmail.com

Fecha de recepción: 31-07-2025
Fecha de aceptación: 06-05-2026
DOI: 10.24875/j.gamo.26000089

Disponible en internet: 29-06-2026
Gac Mex Oncol. 2026;25(2):88-97
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2026 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El colangiocarcinoma (CCA) es un grupo heterogéneo de tumores malignos que pueden surgir en cualquier parte de los conductos biliares. Aunque se considera una enfermedad poco frecuente, en los últimos 20 años las tasas mundiales de incidencia y mortalidad han aumentado¹. La incidencia anual oscila entre 0.3 y 6 casos por cada 100,000 habitantes en la mayoría de los países^{1,2}, con tasas significativamente más elevadas (> 6/100,000) en zonas geográficas específicas, como Chile, Bolivia, Corea del Sur y el norte de Tailandia^{2,3}.

En general, los pacientes con CCA suelen ser diagnosticados en etapas tardías debido a la presencia de síntomas inespecíficos como dolor abdominal (frecuentemente localizado en hipocondrio derecho), fatiga, náuseas, hiporexia y pérdida de peso. En algunos casos pueden presentarse síntomas que hacen sugerir esta enfermedad, como ictericia o signos de colangitis. El pronóstico generalmente es desfavorable, ya que estos tumores son difíciles de diagnosticar en etapas tempranas. Esta situación prolonga el trayecto del paciente dentro del sistema de salud y retrasa tanto la referencia oportuna como el diagnóstico. En ausencia de tratamiento oncológico, aproximadamente la mitad de los pacientes fallecen dentro de los primeros 3 a 4 meses tras el diagnóstico^{1,4,5}.

En este artículo se presenta una descripción general de la epidemiología, presentación clínica, diagnóstico, análisis genético y molecular, así como de las terapias disponibles para el CCA, basados en datos de la literatura global y en nuestra práctica clínica habitual en México. Si bien existen revisiones internacionales, este manuscrito representa el primer esfuerzo nacional que integra reportes institucionales y experiencia clínica local, con el objetivo de identificar necesidades concretas y oportunidades de mejora en el contexto del sistema de salud mexicano.

Método

El presente manuscrito consiste en una revisión narrativa basada en la literatura científica publicada en revistas internacionales y en la experiencia clínica directa de los autores en instituciones de segundo y tercer nivel en México. Se seleccionaron publicaciones de ensayos clínicos pivotaes, revisiones recientes (5-10 años), guías de práctica clínica (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], European Society for Medical Oncology [ESMO]) y registros internacionales (European Network for the Study of Cholangiocarcinoma [ENS-CCA],

Ibero-Latin American Research Network on Cholangiocarcinoma [ILARN-CCA], The European Latin-American Network for Early Predication of Liver Cancer [ESCALON]). Dado que en México no existe un registro nacional de cáncer de vía biliar, los datos epidemiológicos locales provienen principalmente de instituciones. La experiencia clínica de los autores se integró por consenso. Si bien no se trata de una revisión sistemática, se mantuvieron los principios de claridad, exactitud y transparencia recomendados por las guías de la iniciativa EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*) para garantizar la calidad del texto.

Epidemiología

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, el CCA intrahepático ocupa el lugar 19 (1.5% de las neoplasias) y el extrahepático, junto con tumores hepáticos y de vesícula biliar, el lugar 22 (1.4%)⁶. En general, afecta principalmente a personas de entre 60 y 70 años, aunque en registros nacionales hemos observado un incremento de los casos en mujeres en los últimos años. Esta tendencia coincide con los datos del Registro ILARN-CCA y del Proyecto ESCALON, los cuales reportaron una incidencia del 55.7% en mujeres de países latinoamericanos, frente al 44.3% en varones⁷ (Tabla 1).

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), las mujeres representaron el 63% de los casos en una serie retrospectiva de 150 pacientes con carcinoma de la vía biliar atendidos entre 2005 y 2015⁸. De forma similar, en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), de 786 pacientes diagnosticados con cáncer de vías biliares entre 2008 y 2022, el 66% eran mujeres, con una mediana de edad de 61 años⁹.

Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de CCA incluyen colangitis esclerosante primaria, ciertas infecciones parasitarias, quistes congénitos del árbol biliar y hepatolitiasis^{2,10}. Aunque estas condiciones no son comunes en México, otros factores como la hepatitis C, hepatitis B, diabetes, obesidad, consumo de alcohol, tabaquismo y cirrosis se han identificado como factores de riesgo emergentes^{2,10,11}, varios de los cuales presentan alta prevalencia en la población mexicana^{12,13}. Según datos del Registro ILARN-CCA y del Consorcio ESCALON en pacientes latinoamericanos, el sobrepeso y la obesidad son los principales factores de riesgo, presentes en el 30% de los casos, seguidos por la diabetes *mellitus* en un 20%⁷.

Tabla 1. Características epidemiológicas del CCA: comparación entre regiones

Característica	Global/Occidental ^{1,2}	Asia	Latinoamérica	México
Incidencia (por 100,000 habitantes/año)	0.3-6	1-6	ND	ND
Predominio por sexo	Varones	Varones	Mujeres (55.7%)	Mujeres (63-66%)
Edad predominante	60-70 años	60-70 años	ND	60-70 años (mediana 61)
Factores de riesgo principales	CEP, parásitos	Parásitos, hepatolitiasis	Sobrepeso/obesidad (30%), DM (20%)	Obesidad, DM, hepatitis

CCA: colangiocarcinoma; CEP: colangitis esclerosante primaria; DM: diabetes mellitus; ND: no disponible.

El CCA se clasifica anatómicamente como intrahepático (iCCA) o extrahepático (eCCA). El iCCA se origina dentro del parénquima hepático, a partir de los conductos biliares intrahepáticos proximales a los conductos hepáticos de segundo orden, abarcando desde los conductos segmentarios hasta las ramas más pequeñas del árbol biliar. El eCCA, por su parte, se divide en dos tipos: perihiliar (pCCA), que se origina en el conducto hepático derecho y/o izquierdo o en su unión, y distal (dCCA), que se desarrolla en el conducto biliar común, por debajo de la confluencia de los conductos hepáticos y hasta la ampolla de Vater^{14,15}. En el presente manuscrito no se incluyen los cánceres de vesícula biliar ni de la ampolla de Vater, ya que constituyen entidades con patogénesis y manejo terapéutico distintos, y no se consideran dentro de la clasificación anatómica del CCA en las guías internacionales¹⁴⁻¹⁶.

En México, según nuestra experiencia, la proporción de los subtipos anatómicos varía entre instituciones, de modo que en algunas predominan los iCCA, mientras que en otras son más frecuentes los eCCA. En el INCMNSZ, en una serie retrospectiva de 150 pacientes evaluados con carcinoma de la vía biliar entre 2005 y 2015, la distribución por sitio anatómico fue: perihiliar 43.3%, intrahepático 34.7% y distal 22%⁸.

Cada subtipo presenta alteraciones genéticas y clínicas específicas, por lo que es fundamental realizar una clasificación adecuada^{1,16}.

Según datos de la literatura, las alteraciones de los genes de isocitrato deshidrogenasa (*IDH1*, *IDH2*), receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*), de efrina tipo A2 (*EPHA2*) y proteína 1 asociada a BRCA1 (*BAP1*) son más comunes en el iCCA. En cambio, las alteraciones genéticas en el gen del dominio interactivo rico en AT 1A (*ARID1A*), el factor de transcripción tipo A E74 (*ELF3*), la proteína polibromo-1 (*PBRM1*), las subunidades catalíticas alfa y beta de la proteína cinasa A dependiente de cAMP

(*PRKACA*, *PRKACB*) y *KRAS* se observan con mayor frecuencia en el pCCA y dCCA^{13,17}.

De acuerdo con la revisión de Wang et al., en el iCCA se identificaron 21 combinaciones genéticas y siete mutaciones *driver* más frecuentes: *TP53*, *KRAS*, *SMAD4*, *IDH1*, *IDH2*, fusiones de *FGFR2-fus* y *BAP1*. Estas mutaciones mostraron coocurrencias por pares o exclusividades mutuas y pueden categorizarse en tres grupos genéticos¹⁸:

- Grupo 1: representado por la interacción tripartita de *KRAS*, *TP53* y *SMAD4*, exhibe un fenotipo histológico de conducto biliar grande, niveles elevados de CA19-9 y un pronóstico desfavorable.
- Grupo 2: caracterizado por la coasociación de las mutaciones *IDH/BAP1* o *FGFR2-fus/BAP1*, muestra un fenotipo de conducto biliar pequeño, niveles bajos de CA19-9 y un mejor pronóstico.
- Grupo 3: corresponde a casos de iCCA sin mutaciones, con características clínico-patológicas intermedias.

Estos grupos muestran diferencias en el comportamiento biológico, los rasgos moleculares y la respuesta terapéutica¹⁸.

Diagnóstico

Idealmente, el abordaje diagnóstico debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que incluya al cirujano oncólogo, endoscopista, oncólogo médico, radiólogo intervencionista, radiooncólogo y especialistas en cuidados paliativos, entre otros¹⁹. Este equipo permite establecer el diagnóstico, iniciar tratamiento y brindar los cuidados de soporte de forma temprana. Esta infraestructura por lo regular está presente en centros de referencia, mientras que los hospitales de segundo nivel suelen carecer de estos servicios, por lo que es importante su vinculación con centros especializados para optimizar tiempos de diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico del CCA se basa en la combinación de datos clínicos, estudios histopatológicos y de imagen, y suele representar un desafío tanto para médicos clínicos como para radiólogos y patólogos. El diagnóstico radiológico depende principalmente de la tomografía computarizada (TC) con contraste, la resonancia magnética (RM) con contraste y, en casos seleccionados, del ultrasonido endoscópico (CEUS)^{2,13,20}.

La TC se considera la modalidad de imagen estándar para la caracterización y estadificación del CCA. La RM ofrece una precisión similar, con la ventaja del uso de contraste hepatoespecífico, la incorporación de imágenes de difusión y el potencial para realizar colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), estas técnicas son útiles para diferenciar el carcinoma hepatocelular del iCCA, así como para el estadiaje del pCCA¹³.

Ante la sospecha radiológica de CCA, se requiere una biopsia o citología para obtener la confirmación histológica. Las imágenes obtenidas mediante EUS y TC son de gran importancia en esta etapa, ya que guían la obtención de muestras para citología o biopsia^{2,13,20}.

La biopsia es indispensable en la mayoría de los pacientes, no solo para confirmar el diagnóstico de CCA, sino también para realizar el análisis molecular del tumor. Sin embargo, de acuerdo con las guías de práctica clínica internacionales, en casos con enfermedad localizada potencialmente resecable o en candidatos a trasplante hepático puede obviarse la biopsia previa, ya que el abordaje mediante cirugía no depende de la confirmación histológica preoperatoria¹⁵. En el caso del iCCA, la biopsia percutánea guiada por imagen es mínimamente invasiva y suele ser el método preferido por su factibilidad, menor costo y menor tiempo de procedimiento. En algunos casos de pCCA también puede emplearse si el tumor es accesible.

Para el eCCA, la toma de biopsia se realiza mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), que además de permitir la obtención del tejido tumoral, ofrece una visión clara de la localización, forma y extensión de la enfermedad en el tracto biliar. Cuando no es posible obtener tejido tumoral, se pueden adquirir muestras de citología, ya sea mediante aspiración con aguja fina o por cepillado, para confirmar la presencia de células malignas²⁰.

El análisis genómico del CCA es fundamental no solo para identificar marcadores pronósticos, sino también para detectar aberraciones genéticas accionables que podrían brindar beneficios a través de la medicina de precisión y las terapias dirigidas²¹.

Sin embargo, existen algunas barreras para implementar este análisis de forma sistemática. Estas neoplasias malignas, que pueden originarse en cualquier punto del tracto biliar, presentan una complejidad técnica para la toma de biopsias. Aunque se pueden obtener muestras suficientes para el diagnóstico patológico confirmatorio, con frecuencia resultan insuficientes para realizar un perfil molecular completo, requiriendo biopsias repetidas y, por tanto, aumentando los riesgos asociados al procedimiento. No obstante, el análisis del tejido no es la única opción para obtener el perfil molecular. En casos en los que no se dispone de tejido suficiente, o cuando ya se ha utilizado todo el material disponible, la biopsia líquida representa una alternativa útil para la determinación inicial de biomarcadores tumorales al momento del diagnóstico, si se encuentra disponible^{21,22}.

Por otro lado, la deficiencia de proteínas reparadoras del daño al ADN (dMMR) o la inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) podría asociarse con una mejor respuesta a la inmunoterapia. Aunque este subgrupo representa un pequeño porcentaje de los pacientes con CCA, la identificación de estas alteraciones mediante pruebas específicas permite seleccionar a quienes podrían beneficiarse significativamente de inmunoterapia. Sin embargo, se requieren de estudios adicionales que respalden su uso sistemático en esta población²¹.

Tratamiento

Una vez diagnosticados, los pacientes con CCA se dividen esencialmente en dos grupos: aquellos pacientes que son candidatos a tratamiento quirúrgico inicial y aquellos pacientes con enfermedad irresecable o metastásica, en quienes el manejo se basa en principalmente en medidas de soporte, con o sin quimioterapia sistémica e inmunoterapia.

En pacientes sometidos a resección con intención curativa, las guías internacionales recomiendan terapia adyuvante con capecitabina durante seis meses, con base en los resultados del estudio fase III BILCAP, que demostró una mejora significativa en la supervivencia global (SG). Otros esquemas considerados, como gemcitabina u oxaliplatino en el ensayo PRODIGE-12, no mostraron beneficio en supervivencia. En México, aunque la evidencia local es limitada, la adyuvancia con capecitabina debe considerarse como el estándar actual, de acuerdo con las guías internacionales^{15,23}.

Con frecuencia, incluso en pacientes con enfermedad metastásica, se requieren intervenciones invasivas previas que mejoren su estado general y permitir

recibir el tratamiento oncológico deseado, como derivaciones biliares, control de infecciones y mejorar el estado nutricional.

Históricamente, la selección de pacientes candidatos a tratamiento oncológico se basa en criterios clínicos, parámetros de laboratorio y control de comorbilidades. En aquellos pacientes con condiciones adecuadas para recibir tratamiento, las opciones incluyen quimioterapia citotóxica, ya sea como monodroga o en combinación (cisplatino, gemcitabina, fluoropirimidinas), así como inmunoterapia, sin contar con una secuencia terapéutica única aplicable a todos los casos. Con los avances recientes en terapias dirigidas en otros tumores, y ahora también en CCA, la determinación de biomarcadores puede resultar muy favorable para los pacientes^{24,25}.

Tratamiento de primera línea

Al momento de la evaluación de los pacientes con CCA, se deben considerar las siguientes variables: 1) el estado físico y nivel de actividad del paciente, determinado por la escala ECOG (0-2); 2) la adecuada función hematológica, renal y hepática; 3) la extensión de la enfermedad (los pacientes con enfermedad oligometastásica o únicamente hepática podrían ser candidatos para enfoques de tratamiento multidisciplinario específicos, como cirugía o técnicas avanzadas de radioterapia), y 4) el acceso y las características del perfil molecular del tumor.

En pacientes no resecables, la primera línea se basó históricamente en quimioterapia con fluoropirimidinas y platino, con tasas de respuestas del 10-30% y mediana de supervivencia de 5-9 meses. En la actualidad, la combinación de cisplatino y gemcitabina es la opción preferida de primera línea, logrando mejores resultados en supervivencia^{2,20}.

En la actualidad, dos ensayos fase III han demostrado el beneficio de añadir la inmunoterapia a la quimioterapia con gemcitabina y cisplatino en primera línea. El estudio TOPAZ-1 demostró que la adición de durvalumab mejoró la SG frente a placebo (mediana de SG 12.9 meses [11.6-14.1] vs. 11.3 meses [10.1-12.5]; *hazard ratio* [HR]: 0.76 [IC 95%: 0.64-0.91]), manteniendo un perfil de seguridad tolerable²⁶. De forma similar, el estudio KEYNOTE-966, que incluyó 1,069 pacientes con cáncer de vía biliar avanzado no tratados previamente, demostró que la adición de pembrolizumab mejoró significativamente la SG (mediana de SG 12.7 vs. 10.9 meses; HR: 0.83 [IC 95%: 0.72-0.95]; $p = 0.0034$), con un perfil de seguridad consistente con el conocido para pembrolizumab²⁷.

De este modo, actualmente existen dos opciones de inmunoterapia combinada con quimioterapia en primera línea: durvalumab o pembrolizumab, ambos en combinación con gemcitabina y cisplatino^{23,27}. Una limitación es que ambos ensayos aplicaron criterios de función hepática para la inclusión: en TOPAZ-1, los pacientes debían presentar niveles de bilirrubina ≤ 1.5 veces el límite superior normal (LSN)²⁶, y en KEYNOTE-966 ≤ 2.0 veces el LSN²⁷, lo que excluye una proporción de pacientes con disfunción hepática secundaria a obstrucción biliar.

Aunque el tratamiento combinado es preferible en la enfermedad avanzada, en pacientes con ECOG ≥ 2 o comorbilidades significativas es usual optar por la monoterapia con gemcitabina²⁸.

Tratamiento de segunda línea y posteriores

En aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado tras el tratamiento con gemcitabina y cisplatino, el esquema FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo y oxaliplatino) ha demostrado un beneficio significativo en supervivencia frente a mejores cuidados de soporte en un ensayo fase III (ABC-06)^{2,20}. No obstante, en la práctica clínica también se utilizan otros agentes en monoterapia, como paclitaxel, irinotecán o fluoropirimidinas, considerados en pacientes seleccionados con buen estado funcional o que no toleran esquemas combinados. Aunque la evidencia para estas alternativas es más limitada y procede de estudios fase II o series retrospectivas, estas alternativas pueden considerarse en casos en los que FOLFOX no sea factible^{15,23}.

Terapias dirigidas

Con base en el perfil genómico, la elección de las terapias de segunda línea y posteriores se enfoca según el blanco terapéutico identificado y los medicamentos disponibles en nuestro medio. De acuerdo con la guía de práctica clínica de la ESMO publicada en 2023, se recomienda determinar los biomarcadores desde el momento del diagnóstico para poder seleccionar la mejor secuencia de tratamiento en las líneas subsecuentes²³. Los marcadores sugeridos incluyen MSI-H/dMMR, carga mutacional tumoral (TMB) alta, fusiones de *FGFR2*, sobreexpresión de HER2/neu, mutaciones en *IDH1*, *IDH2*, *BRAF* (incluida V600E), *NTRK*, *RET* y *KRAS G12c*²³.

Una de las dianas moleculares identificadas recientemente para las que se ha desarrollado una terapia dirigida es *IDH1*, cuya mutación está presente en el

15-25% de los tumores iCCA. Estos cambios epigenéticos y genéticos favorecen la oncogénesis por medio de la producción del oncometabolito 2-hidroxioglutarato²⁹. El ivosidenib es el primer inhibidor de IDH1 aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2021 para pacientes adultos con CCA localmente avanzado o metastásico con mutación *IDH1*, con progresión tras una o dos líneas previas de tratamiento^{30,31}.

El estudio de fase III ClarIDHy, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó pacientes con mutación *IDH1* principalmente en el residuo R132 (como R132C, la variante más común) y progresión después de una o dos líneas de tratamiento, asignados (2:1) a recibir ivosidenib oral (500 mg/día) o placebo en ciclos de 28 días, con cruce permitido en caso de progresión radiológica³⁰.

El objetivo primario fue la SLP, que alcanzó 2.7 meses con ivosidenib frente a 1.4 meses con placebo (HR: 0.37; IC 95%: 0.25-0.54; $p < 0.001$). Las tasas de SLP a los 6 y 12 meses fueron del 32 y 22% respectivamente en el grupo tratado con ivosidenib²³. Asimismo, se observó una tendencia a una mejor mediana de SG (10.8 vs. 9.7 meses; HR: 0.69; p unilateral = 0.06). El evento adverso emergente del tratamiento de grado 3 más frecuente fue la ascitis (7% en ambos grupos). Las tasas de interrupción del tratamiento (6% con ivosidenib vs. 8% con placebo) y de reducción de dosis (3% ivosidenib vs. 0% placebo) fueron bajas³⁰. Con base en estos datos, el ivosidenib se ha convertido en parte del arsenal terapéutico de medicina de precisión disponible para esta enfermedad.

También se han desarrollado terapias dirigidas al receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y al receptor HER2/neu en pacientes con alteraciones de ERBB³²⁻³⁴.

Las alteraciones en los genes *FGFR*, incluidas las mutaciones activadoras, translocaciones cromosómicas, fusiones de genes y amplificaciones, pueden inducir una señalización independiente del ligando, lo que conduce a la activación constitutiva del receptor y a una proliferación celular patológica. En ensayos clínicos se han evaluado varios inhibidores de FGFR, algunos de los cuales ya han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del CCA. Tanto los inhibidores de FGFR competitivos con ATP reversibles (derazantinib, infigratinib, erdafitinib y pemigatinib)^{33,34}, como los inhibidores no competitivos con ATP irreversibles (futibatinib)²⁶, han mostrado una actividad clínica prometedora^{28,35,36}.

Respecto a las alteraciones en ERBB2, varios ensayos en curso están evaluando la eficacia de los

agentes dirigidos a HER2 en pacientes con pCCA y dCCA^{3,37}.

Inmunoterapia en tumores MSI-H o dMMR

Además del papel de la inmunoterapia combinada con quimioterapia en primera línea, existe un subgrupo de pacientes con CCA que presentan MSI-H o dMMR, en los que los anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1 han demostrado actividad antitumoral significativa, incluso en monoterapia²⁰. Se han evaluado pembrolizumab, nivolumab (con o sin ipilimumab) y dostarlimab en estudios para CCA avanzado con presencia de MSI-H o dMMR²⁸. Estos pacientes constituyen un subgrupo especial en el que el tratamiento con inmunoterapia se asocia a mejores tasas de respuesta y supervivencia prolongada, por lo que es recomendable identificarlos mediante pruebas específicas. Sin embargo, la proporción de pacientes con CCA que presentan inestabilidad microsatelital es baja.

Otras estrategias en investigación incluyen la combinación de diferentes inhibidores de puntos de control inmunitario, así como su uso junto con terapias antiangiogénicas, inhibidores de tirosina cinasa multiblanco, inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa y quimioterapia^{3,28}.

Otros blancos moleculares

A partir de diversos estudios multicéntricos se han identificado dianas accionables como genes de fusión NTRK-positivos, en los que pueden ser útiles entrectinib, larotrectinib o selpercatinib. Asimismo, en presencia de la mutación BRAF V600E, puede considerarse la combinación dabrafenib y trametinib³⁸.

Como se puede observar, es indispensable incorporar biomarcadores en la evaluación clínica e histológica de CCA para identificar el mejor tratamiento disponible y lograr mejores resultados en términos de control sintomático, calidad de vida y sobrevida.

Ruta del paciente

Si bien el CCA es un tumor poco frecuente dentro del tracto digestivo en México, al considerar en conjunto iCCA y eCCA, ocupa el cuarto lugar de incidencia, por debajo del cáncer colorrectal, gástrico y de páncreas³⁹. Tradicionalmente, los pacientes con CCA son diagnosticados en etapas avanzadas, lo que limita de forma notable las posibilidades de acceder a cirugía o tratamientos sistémicos.

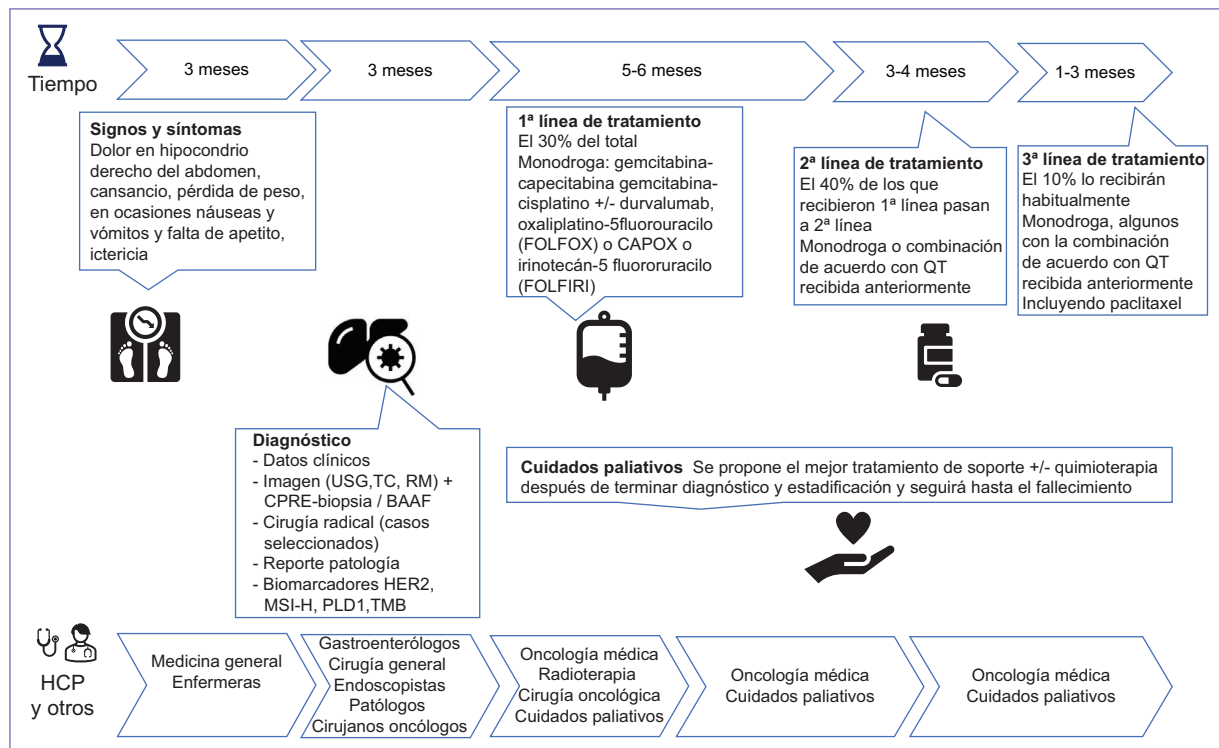


Figura 1. Proceso del paciente con colangiocarcinoma, según la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología.

Los avances científicos en diagnóstico, estadificación y tratamiento, hacen que los pacientes con CCA representen un reto en nuestro país, por lo que debemos cambiar los paradigmas negativos relacionados con esta afección. En la **figura 1** se resume de forma esquemática el recorrido del paciente con CCA desde la aparición de los primeros síntomas hasta las diferentes líneas de tratamiento, incluyendo el papel de los cuidados paliativos, según la experiencia del INCAN, uno de los centros oncológicos de tercer nivel de referencia en México. En la parte superior de la **figura 1** se muestra el tiempo de cada etapa en el recorrido del paciente, dando un máximo de 19 meses. Las etapas identificadas son: signos y síntomas, diagnóstico, 1L, 2L y 3L de tratamiento, teniendo cuidados paliativos a lo largo de las líneas de tratamiento. En la parte inferior se enlista el equipo multidisciplinario que acompaña al paciente en todo el camino durante la enfermedad.

Existen diferentes puntos donde se debe trabajar para cambiar la visión y el abordaje de estos pacientes:

- 1) En la población en general, principalmente en grupos de riesgo (diabetes, obesidad, consumo de alcohol o tabaquismo, entre otros).
- 2) En médicos generales con actualizaciones de la enfermedad maligna, promoviendo la sospecha

diagnóstica temprana y la referencia oportuna a los niveles de atención de segundo o tercer nivel.

- 3) En médicos especialistas, como cirujanos generales, internistas y geriatras, para favorecer diagnósticos más tempranos en pacientes con factores de riesgo y fortalecer las unidades de diagnóstico endoscópico, asegurando la disponibilidad de personal especializado y equipo para procedimientos como la CPRE y la toma de biopsias guiadas por TC o RM.

Según la experiencia clínica directa de los autores en instituciones de segundo y tercer nivel en México, el tiempo desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico varía entre 1 y 12 meses, con un promedio aproximado de 4 meses. La falta de pericia médica, junto con la limitación en los equipos de diagnóstico, contribuye a aumentar el tiempo necesario para alcanzar un diagnóstico definitivo.

Los pacientes con CCA, al igual que aquellos con otros tumores digestivos, suelen presentarse con una enfermedad agresiva y de rápida progresión, con repercusión clínica notable: pérdida de peso, cansancio y deterioro general que, después de varias semanas o meses, pueden limitar considerablemente las opciones terapéuticas.

Tabla 2. Recomendaciones para mejorar el manejo del colangiocarcinoma en México

Acción prioritaria	Objetivo	Institución
Capacitar a médicos de primer contacto en sospecha diagnóstica y referencia temprana	Reducir retrasos en diagnóstico y aumentar detección en etapas tempranas	Secretaría de Salud SMeO
Fomentar trabajo conjunto con especialidades relacionadas (gastroenterología, imagenología, cirugía general y pancreatobiliar)	Optimizar las trayectorias de referencia y el manejo multidisciplinario	SMeO Hospitales de segundo y tercer nivel
Implementar programas de educación al paciente y difusión en redes sociales	Sensibilizar sobre los signos y síntomas de alarma	Asociaciones civiles (p. ej., Asociación Mexicana de la Lucha contra el Cáncer, FUNSALUD) Industria farmacéutica
Crear un programa nacional de diagnóstico molecular accesible y estandarizado	Identificar candidatos a terapias dirigidas y medicina de precisión	Secretaría de Salud Hospitales de referencia Industria farmacéutica
Participar en ensayos clínicos multicéntricos	Facilitar acceso temprano a terapias innovadoras	Centros oncológicos nacionales (INCan, INCMNSZ) SMeO Industria farmacéutica

INCan: Instituto Nacional de Cancerología; INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; SMeO: Sociedad Mexicana de Oncología.

Una vez disponibles el diagnóstico histológico y estandarización, es ideal contar con un equipo multidisciplinario para establecer las mejores opciones de tratamiento. La participación coordinada de cirugía oncológica, oncología médica, radioterapia, endoscopia, nutrición y cuidados paliativos, entre otras especialidades, es fundamental para determinar, con base en las guías de práctica clínica o de manejo institucional, la mejor ruta terapéutica. Incluso en aquellos casos donde el paciente ya no es candidato a tratamiento oncológico, es importante poder apoyarle con el mejor tratamiento de soporte disponible.

En los diferentes hospitales de México, tanto de segundo como de tercer nivel de atención, no se conocen con exactitud las rutas de tratamiento y resultados obtenidos. Por ejemplo, en muchos pacientes sometidos a colecistectomía abierta o laparoscópica, el hallazgo de carcinoma se obtiene intraoperatoriamente o tras el análisis histológico posterior.

Con base en la experiencia clínica de los autores, se estima que no más del 30% de los casos con CCA en México son sometidos a una intervención quirúrgica resectiva, otro 30% son candidatos a quimioterapia paliativa y el 40% restante pasa a cuidados paliativos.

Lograr un diagnóstico más temprano permite la posibilidad de realizar una intervención quirúrgica radical, que ofrece mayores posibilidades de sobrevida a largo plazo. Sin embargo, en muchos de nuestros hospitales los pacientes ya se encuentran en etapas avanzadas, en las que la quimioterapia constituye únicamente una

opción paliativa para mejorar la calidad de vida y reducir los síntomas relacionados con la progresión.

Frente a los datos actuales sobre alteraciones moleculares en pacientes con CCA, la visión del área médica está cambiando. Conocer la existencia de diversas alteraciones moleculares, como inestabilidad de MSI-H o dMMR, carga mutacional tumoral elevada, mutaciones *BRAF* (V600E), alteraciones en *FGFR2*, mutaciones en *IDH1*, sobreexpresión de *HER2/neu*, o alteraciones en *RET/ROS1*, entre otros blancos moleculares, ofrece nuevas oportunidades para abordar el CCA con mejores resultados.

Recomendaciones para abordar las necesidades médicas no cubiertas en México

Con base en la revisión de la práctica clínica en las instituciones mexicanas, se identifican necesidades no cubiertas y oportunidades en el tratamiento del CCA, las cuales se resumen en la [tabla 2](#), como propuestas a impulsar en los próximos cinco años.

Conclusiones

El CCA es un conjunto de neoplasias malignas que pueden localizarse en cualquier parte del tracto biliar, presentando diferencias clínicas, moleculares y terapéuticas según la localización del tumor primario (intrahepático, perihiliar o distal). Conocer el tipo de CCA es

determinante, ya que cada subtipo presenta características biológicas específicas, patrones de diseminación distintos y requiere opciones terapéuticas diferentes.

El diagnóstico en etapas iniciales es complejo, tanto por los síntomas inespecíficos como por las limitaciones en los métodos de diagnóstico, como la CPRE y el CEUS, así como por la falta de pericia del médico de primer nivel de atención.

Si bien la cirugía continúa siendo el tratamiento preferente para el CCA, solo una minoría de los pacientes son candidatos, debido al estado avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico. En la actualidad, la quimioterapia combinada con cisplatino y gemcitabina ofrece un impacto modesto en supervivencia y control de síntomas. La incorporación reciente de inmunoterapia a este esquema mejora la SG.

Sin embargo, los avances moleculares del CCA permiten identificar blancos terapéuticos accionables, como mutaciones en *IDH1*, fusiones de *FGFR2*, alteraciones en *HER2*, *BRAF*, *MSI-H*, entre otros, favoreciendo la medicina de precisión.

En México, los principales retos son la detección oportuna del CCA, el acceso limitado a centros especializados, la escasa disponibilidad de estudios moleculares y las barreras para acceder a terapias innovadoras como los inhibidores de *checkpoint* dirigidos a PD-1/PD-L1 (durvalumab, pembrolizumab), las terapias dirigidas frente a la mutación de *IDH1* (ivosidenib) y los inhibidores de *FGFR2*. Sin embargo, la incorporación de biomarcadores moleculares en la evaluación clínica permite vislumbrar un cambio radical en el abordaje de estos pacientes, con un impacto muy positivo de la medicina de precisión.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la elaboración y revisión de las distintas versiones del manuscrito, así como en su aprobación final.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de Servier México, a la Dra. Marlén Sánchez por las facilidades otorgadas para la realización del presente manuscrito, así como a la Dra. Maripaz Márquez por la revisión de este. Servier facilitó soporte de *medical writer*, pero no dictó ni controló el contenido del manuscrito, por lo que los autores tomaron las decisiones en cuanto al contenido.

Financiamiento

El presente manuscrito contó con patrocinio de Servier México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klumpen HJ, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol.* 2022;76(5):1109-21.
- Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):557-88.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-27.
- Bibeau K, Bachini M, Lindley A, Barkey NM, Lindsey S. Exploring the diagnostic journey and life impact of patients with cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl 3):277.
- Halder R, Amaraneni A, Shroff RT. Cholangiocarcinoma: a review of the literature and future directions in therapy. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(4):555-66.
- Guitrón-Cantú A, Adalid-Martínez R, Segura-López FK. Epidemiología de neoplasias bilio-pancreáticas en el Hospital de Especialidades UMAE N°71, IMSS, Torreón, Coahuila. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76(4):287-92.
- da Fonseca LG, Izquierdo-Sanchez L, Hashizume PH, Liza Beca E, Carlino Y, Carrera E, et al. Latin American registry of cholangiocarcinoma: clinical features, management and outcomes. *Ann Hepatol.* 2021;24(Suppl 1):100366.
- Meneses Medina MI, Huitzil Melendez FD. Oncological outcomes in a cohort of patients with biliary tract carcinoma in a Mexican reference center. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 Suppl):e15618.
- Díaz Romero MDC. Biliary tract cancers: epidemiological and prognosis trends of Latin American population. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl 2):S231.
- Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;72(1):95-103.
- Chinchilla-López P, Aguilar-Olivos NE, García-Gómez J, Hernández-Alejandro KK, Chablé-Montero F, Motola-Kuba D, et al. Prevalence, risk factors, and survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Hepatol.* 2017;16(4):565-8.
- Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solis C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65(supl 1):s238-s247.
- Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65(supl 1):s163-s168.

14. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goeppert B, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019;39(Suppl 1):7-18.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Biliary Tract Cancers. Version 2.2023. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2023.
16. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):65.
17. Massironi S, Pilla L, Elvevi A, Longarini R, Rossi RE, Bidoli P, et al. New and emerging systemic therapeutic options for advanced cholangiocarcinoma. *Cells.* 2020;9(3):688.
18. Wang XY, Zhu WW, Wang Z, Chen Y, Zhang Z, Huang JB, et al. Driver mutations of intrahepatic cholangiocarcinoma shape clinically relevant genomic clusters with distinct molecular features and therapeutic vulnerabilities. *Theranostics.* 2022;12(1):260-76.
19. Macarulla T, Neuzillet C, Prager GW, Rimassa L, Bridgewater J. Opportunities and approaches to optimising advanced cholangiocarcinoma outcomes in the era of targeted therapies: a narrative review. *Oncol Ther.* 2025;13(4):939-62.
20. Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019;39(Suppl 1):98-107.
21. Lamarca A, Kapacze Z, Breeze M, Bell C, Belcher D, Staiger H, et al. Molecular profiling in daily clinical practice: practicalities in advanced cholangiocarcinoma and other biliary tract cancers. *J Clin Med.* 2020;9(9):2854.
22. Spencer K, Pappas L, Baiev I, Maurer J, Bocobo AG, Zhang K, et al. Molecular profiling and treatment pattern differences between intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(7):870-80.
23. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al.; ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127-40.
24. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Valle JW. Molecular targeted therapies: ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol.* 2020;73(1):170-85.
25. Lamarca A, Ostios L, McNamara MG, Garzón C, Gleeson JP, Edeline J, et al. Resistance mechanism to fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors in cholangiocarcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2023;121:102627.
26. Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVID02200015.
27. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10391):1853-65.
28. Elvevi A, Laffusa A, Scaravaglio M, Rossi RE, Longarini R, Stagno AM, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. *Ann Hepatol.* 2022;27(5):100737.
29. Sumbly V, Landry I, Rizzo V. Ivosidenib for IDH1 mutant cholangiocarcinoma: a narrative review. *Cureus.* 2022;14(1):e21018.
30. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):796-807.
31. Casak SJ, Pradhan S, Fashoyin-Aje LA, Ren Y, Shen YL, Xu Y, et al. FDA approval summary: ivosidenib for the treatment of patients with advanced unresectable or metastatic, chemotherapy refractory cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation. *Clin Cancer Res.* 2022;28(13):2733-7.
32. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-84.
33. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss KH, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):803-15.
34. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med.* 2023;388(3):228-39.
35. Aitchison G, Mahipal A, John BV. Targeting FGFR in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA): leading the way for precision medicine in biliary tract cancer? *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30(4):463-77.
36. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. A plain language summary of the results from the phase 2b HERIZON-BTC-01 study of zanidatamab in participants with HER2-amplified biliary tract cancer. *Future Oncol.* 2024;20(31):2319-29.
37. Vivaldi C, Fornaro L, Ugolini C, Niccoli C, Musettini G, Pecora I, et al. HER2 overexpression as a poor prognostic determinant in resected biliary tract cancer. *Oncologist.* 2020;25(10):886-93.
38. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234-43.
39. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.