

GRADO EN MEDICINA

Sergio Alarcón Mateo



TRATAMIENTO DUAL DE LOS TUMORES ENDOLUMINALES MALIGNOS DE VÍA BILIAR PRINCIPAL

**DUAL TREATMENT OF MALIGNANT MAJOR BILIAR ENDOLUMINAL
TUMORS**

Tutor: Prof. MA de Gregorio PhD, FCIRSE, FSIR, EBIR

**Departamento: Microbiología, Epidemiología, Pediatría, Radiología y
Medicina Física**

ÍNDICE:

RESUMEN	3
Abstract.....	3
PALABRAS CLAVE	3
Keywords	3
INTRODUCCIÓN	4
Objetivo	4
Material y métodos.....	4
Fisiología de la producción del flujo de bilis a la vía biliar	5
Tumores de vía biliar.....	7
MANEJO DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA IRRESECABLE DE VÍA BILIAR.....	9
Ablación por radiofrecuencia	10
Ablación por microondas	13
Cobertura de stent con agentes quimioterápicos	17
Conclusiones	18
EXPERIENCIA PROPIA	20
DISCUSIÓN	26
BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

Este trabajo tiene como finalidad comprobar el estado actual de los distintos tratamientos destinados a paliar la sintomatología de los tumores malignos de vía biliar principal a la vez que busca proponer nuevas alternativas de cara al futuro con el fin de conseguir aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes sometidos a las mismas.

Para ello, en primer lugar se ha realizado una revisión bibliográfica mediante diferentes búsquedas con el fin de comparar las diferentes terapias utilizadas actualmente.

En segundo lugar, se ha realizado una base de datos con pacientes tratados con la técnica a estudio con el fin de comparar su evolución y plantear nuevos horizontes en el tratamiento de esta neoplasia.

Abstract

The purpose of this work is to verify the current status of the different treatments intended to alleviate the symptoms of malignant tumors of the main bile duct, while seeking to propose new alternatives for the future in order to increase the survival rate of these patients.

Firstly, a bibliographic review was carried out through different searches in order to compare the different therapies currently used.

Secondly, a database has been created with some patients treated with the study technique in order to compare their evolution and raise new horizons in the treatment of this neoplasm.

PALABRAS CLAVE

Colangiocarcinoma, ablación por microondas, ablación por radiofrecuencia, stent, obstrucción biliar, stent recubierto de fármaco.

Keywords

Cholangiocarcinoma, microwave ablation, radiofrequency ablation, stent, biliar obstruction, drug eluting stent.

INTRODUCCIÓN

Muchas de las enfermedades neoplásicas que hace tan solo unos años suponían una muerte segura para los pacientes han conseguido ser diagnosticadas y tratadas cada vez con más eficacia gracias a los distintos avances médicos y tecnológicos.

Sin embargo, el colangiocarcinoma sigue siendo un reto a superar para la medicina actual, ya que continúa siendo uno de los tumores con menos tasa de curación y supervivencia hoy en día.

Su localización y su crecimiento insidioso hacen que su diagnóstico tardío no permita su resección quirúrgica curativa en la mayoría de los casos, siendo indispensable realizar tratamientos paliativos para evitar la obstrucción de la vía biliar.

Actualmente los resultados de las técnicas paliativas en estos pacientes han arrojado algo de esperanza, consiguiendo mayores tasas de supervivencia o de periodos libres de enfermedad, pero a causa de la baja prevalencia de esta neoplasia y su rápida mortalidad, no se ha avanzado tanto en su tratamiento como en otros tumores.

Objetivo

El objetivo principal de este trabajo es revisar los diferentes tratamientos paliativos combinados (Radiofrecuencia/Microondas + colocación de stent +/- quimioterápicos) y presentar la experiencia del Servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa a través de una serie de casos.

Material y métodos

Los artículos analizados para la revisión bibliográfica de este trabajo ha sido seleccionada mediante varias búsquedas utilizando la herramienta PubMed, atendiendo a los términos clave relacionados con el tema principal, priorizando los artículos publicados en los cinco últimos años.

Los datos utilizados para el análisis de la serie de casos han sido facilitados por el Servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa respetando el anonimato de los pacientes incluidos.

El análisis realizado sobre estos datos ha sido realizado con el programa IBM SPSS Statistics 12.

Keywords: *Cholangiocarcinoma, microwave ablation, radiofrequency ablation, stent, biliar obstruction, drug eluting stent.*

Fisiología de la producción del flujo de bilis a la vía biliar

Los lobulillos hepáticos secretan la bilis a una gran red formada por pequeños canalículos que discurren por los espacios portales, confluyendo en conductos de mayor tamaño hasta finalmente conformar los conductos hepáticos izquierdo y derecho, que a su vez forman el conducto hepático común.(1)

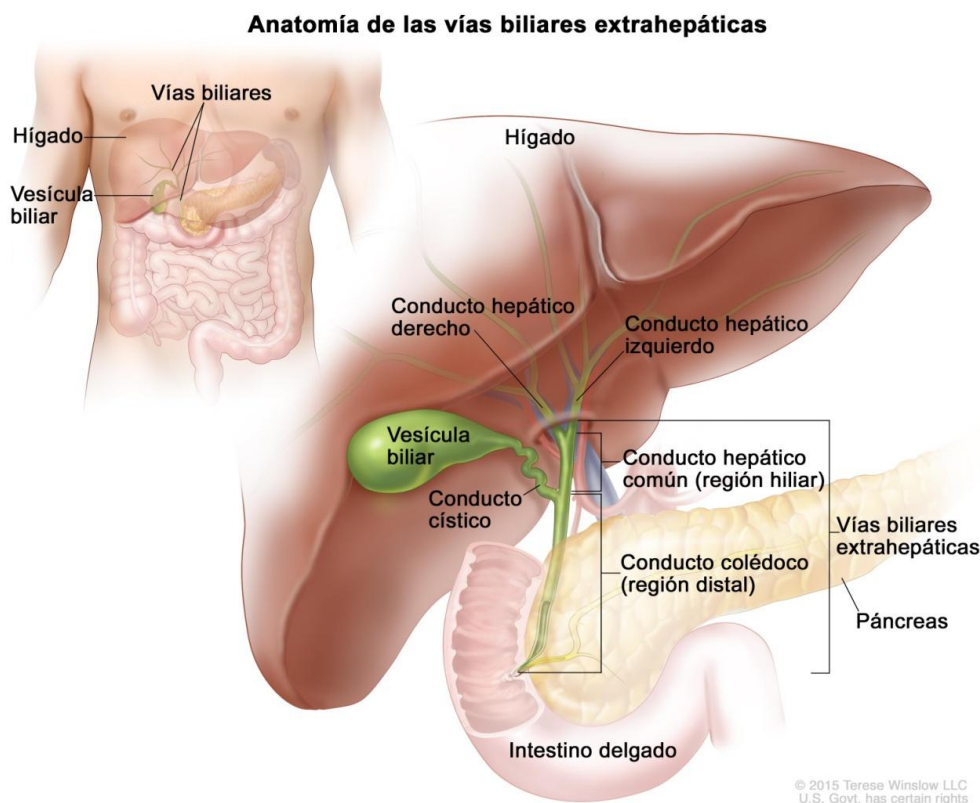


Figura 1 – Anatomía de las vías biliares extrahepáticas. National Cancer Institute © 2015 Terese Winslow LLC

Este conducto sale del hilio hepático y se une con el conducto cístico, proveniente de la vesícula biliar, para formar el colédoco y desembocar en el duodeno a través de la Ampolla de Vater, a menudo tras unirse con el conducto pancreático principal.

Parte de estos ácidos biliares secretados al intestino delgado son posteriormente reabsorbidos tanto de forma pasiva como mediante transporte activo a nivel del íleon distal, mientras que las pérdidas producidas por las pérdidas fecales, de manera que la cantidad de ácidos biliares sea constante en el tiempo mediante esta circulación enterohepática.

Esta secreción intestinal está regulada por el Esfínter de Oddi, situado en la Ampolla de Vater, de forma que, en un estado de ayuno, este esfínter está contraído de manera mantenida para impedir el reflujo de contenido intestinal a la vía biliar y permitir a su vez que la vesícula biliar pueda llenarse de forma pasiva.

El factor que influye en el vaciamiento de la vesícula y la vía biliar de manera más relevante es la secreción de la hormona peptídica colecistocinina por la mucosa duodenal en respuesta a la ingestión de aminoácidos y grasas, tras la cual la vesícula se contrae mientras el Esfínter de Oddi se relaja.

Cuando el mecanismo biliar se ve interrumpido por una obstrucción a diferentes niveles de esta vía, se producen una serie de signos y síntomas relacionados con el acúmulo patológico de ácidos biliares, englobados en el término de colestasis.

La colestasis es un cuadro clínico provocado por la detención del flujo biliar hacia el duodeno, caracterizado principalmente por la presencia de ictericia debida al acúmulo de bilirrubina conjugada en la piel y las mucosas.

Analíticamente, el patrón de colestasis está definido por la elevación de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina (FA), la 5'-nucleotidasa y la glutamiltranspeptidasa gamma (GGT).

Tumores de vía biliar

Existen diversas causas que provocan una obstrucción de las vías biliares, siendo la más frecuente de todas ellas la coledocolitiasis. (2)

En este trabajo nos centraremos en la enfermedad neoplásica propia de las vías biliares como causa de obstrucción y colestasis, denominada colangiocarcinoma.

El colangiocarcinoma es un tumor infrecuente que puede desarrollarse a lo largo de toda la vía biliar, clasificados en intrahepáticos (considerados un tumor hepático), perihiliares o tumores de Klatskin y distales, siendo más frecuente su localización perihiliar (80%).

La clasificación de Bismuth-Corlette ^{Figura 2} permite diferenciar en estadios a este tumor según su localización y extensión en la vía biliar.

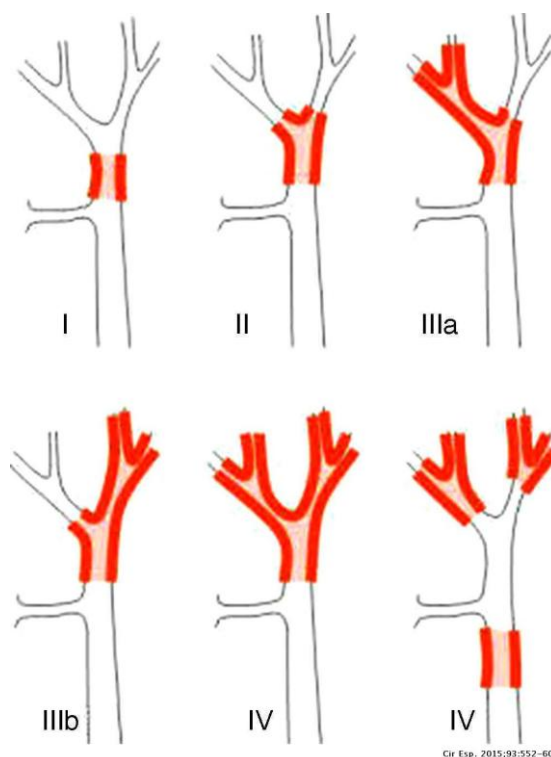


Figura 2 – Clasificación de Bismuth-Corlette

Son más frecuentes en pacientes entre la quinta y la séptima década de vida, con una leve predominancia en el género masculino.

La localización del tumor es la que fundamentalmente va a marcar la presentación clínica del mismo, siendo la ictericia obstructiva el signo principal en más del 90% de los casos, a la que se suma el patrón clásico de colestasis con elevación de los valores de bilirrubina sérica, gamma-glutamiltanspeptidasa y fosfatasa alcalina.

Las técnicas de imagen de elección para este tipo de neoplasias son la TC helicoidal con contraste y la CPRM, siendo ésta última útil a la hora de valorar la extensión de la enfermedad y la anatomía biliar de cara a la planificación de una posible reconstrucción quirúrgica.

Mediante la CPRE podemos obtener una visión directa de la vía biliar además de la posibilidad de obtención de una biopsia de la neoplasia.

El principal tratamiento curativo de estos tumores consiste en la resección completa de los mismos con márgenes mínimos negativos de las estructuras adyacentes. Figura 3

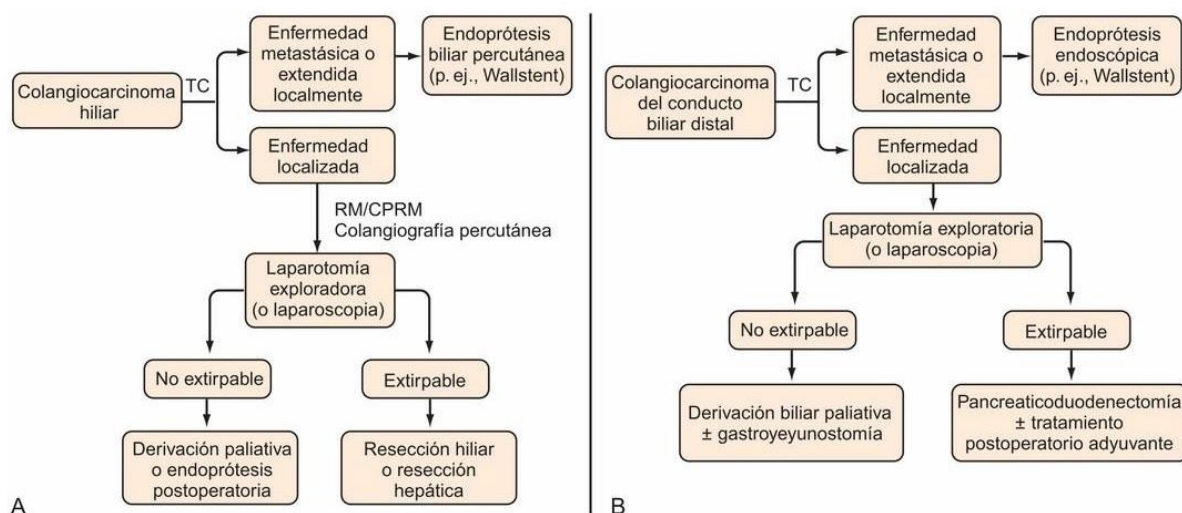


Figura 3 – Algoritmo para el tratamiento del colangioma hiliar

Desgraciadamente, debido a su prácticamente inexistente manifestación clínica hasta estadios avanzados y a la localización de los mismos, la mayoría de estos tumores son diagnosticados en estadios avanzados y su resecabilidad está comprometida debido a las vitales estructuras vasculares que lo rodean.

La localización del tumor vuelve a ser clave de cara al estadiaje de esta neoplasia, clasificándose su extensión local (T) en función de tres parámetros: El compromiso del colédoco, la presencia o ausencia de invasión portal y la presencia o ausencia de atrofia lobular hepática.

Por ello, el aumento del valor de T disminuye drásticamente la capacidad de resecabilidad completa del tumor, requiriendo una resección hiliar y hepática en prácticamente el 100% de los casos en las lesiones T2.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA IRRESECABLE DE VÍA BILIAR

Ante la identificación de una enfermedad irresecable o presencia de metástasis, el tratamiento del colangiocarcinoma se centrará en el alivio de la obstrucción biliar y los síntomas derivados de la misma.

Para ello existen diversas posibilidades, como el drenaje biliar por vía percutánea transhepática o la colocación de un stent expandible en la vía biliar.

El drenaje percutáneo transhepático ha obtenido mejores resultados de cara a realizar un drenaje prequirúrgico, pero actualmente es utilizado cuando el drenaje por vía endoscópica es irrealizable o ha fallado.(3)

Para lograr una permeabilidad duradera en la vía biliar afectada por un tumor irresecable, la técnica más utilizada es la colocación de un stent vía endoscópica. En este punto, el promedio de supervivencia global de los pacientes se sitúa entre cuatro y seis meses.

Los stents suelen clasificarse en función del material con el que están fabricados, siendo los más populares los stents de polietileno y los stents metálicos autoexpandibles.

Existe un tercer tipo de stents utilizados mayormente en patología benigna temporal, ya que al ser reabsorbibles no necesitan una reintervención para su extracción.

Los stents metálicos autoexpandibles han presentado una ligera ventaja respecto a los stents de plástico en cuanto a complicaciones y reintervenciones, ya que los stents de plástico deben ser cambiados con más frecuencia que los metálicos, aumentando así los riesgos del procedimiento.(4)

Así pues, los stents de plástico son más utilizados en pacientes con una patología benigna de vía biliar o en casos muy avanzados de patología maligna, mientras que los stents metálicos son utilizados de manera estándar dentro del tratamiento paliativo de tumores de vía biliar en fase terminal.(3)

El principal problema de ésta última técnica es la obstrucción del stent a causa de un crecimiento de la tumoración o la acumulación de barro biliar.

Para evitar esta complicación, se están desarrollando técnicas coadyuvantes a la colocación de los stents que ralenticen el crecimiento tumoral y la posterior reobstrucción de la vía biliar, cuya revisión es el objetivo principal de este estudio.

Los pacientes con colangiocarcinoma irresecable tratados con quimioterapia, en general tienen muy escasa respuesta. Se han probado múltiples esquemas. La droga más usada es el 5 fluorouracilo, solo o asociado a otros citotóxicos, como el cisplatino o la gemcitabina.(3)

Ablación por radiofrecuencia

Esta técnica consiste en aplicar ondas de radio de alta frecuencia en la zona tumoral mediante un catéter con dos electrodos.

Tradicionalmente esta técnica ha sido utilizada vía percutánea, pero actualmente se han desarrollado dispositivos para aplicarla mediante CPRE.

La radiofrecuencia crea una energía térmica que provoca una necrosis coagulativa y destrucción tisular locales de manera directa, y un aumento de proliferación de linfocitos T y actividad inflamatoria en la zona. Tras aplicar la radiofrecuencia se utiliza un balón inflable para arrastrar los restos tumorales necrosados hacia el duodeno para evitar su depósito en la vía biliar.(4)

Esta técnica no está exenta de limitaciones y efectos secundarios, entre los que se encuentran el dolor postoperatorio, colangitis aguda, colecistitis, pancreatitis, sangrados o perforaciones locales.

Yang F. et al (5) demostraron en un estudio prospectivo con 65 pacientes un aumento tanto de la supervivencia global (13.2 meses \pm 0.6 del grupo tratado con RFA + stent vs. 8.3 \pm 0.5 meses del grupo tratado solamente con stent; $P < 0.001$) como del tiempo de permeabilidad del stent (6.8 vs. 3.4 meses; $P = 0.02$) sin que aumentasen los efectos secundarios a causa de utilizar la radiofrecuencia (6.3% [2/32] vs. 9.1% [3/33]; $P = 0.67$). ^{Figura 4}

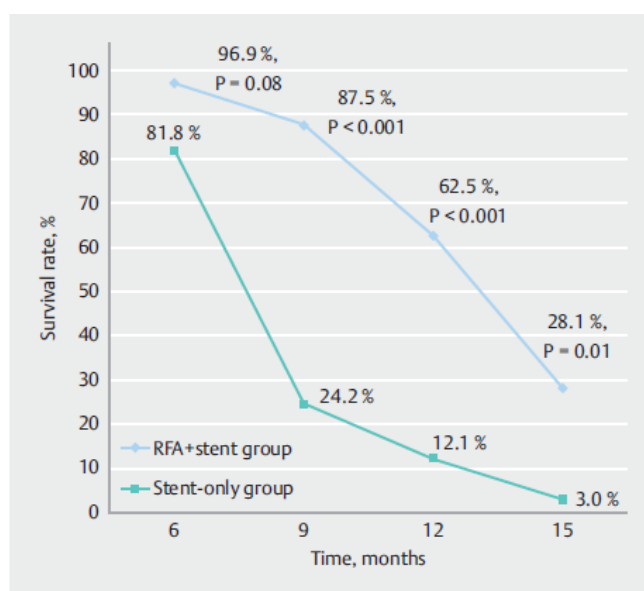


Figura 4 – Comparación en términos de supervivencia global entre ambos grupos

Como datos a puntualizar, se excluyeron a los pacientes con un estadio Bismuth III y IV debido a la dificultad que supone utilizar esta técnica con éxito en toda la extensión tumoral, lo que resalta otra de sus principales limitaciones.

Cui W. et al (6) llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 89 pacientes, 50 de ellos tratados mediante ablación por radiofrecuencia endoscópica y colocación de stent y 39 mediante la colocación de un stent únicamente.

Analizando sus resultados, los autores encuentran un aumento significativo del tiempo de permeabilidad del stent en los pacientes tratados con radiofrecuencia (7.0 meses vs. 5.0 meses, $p = 0.006$), sin encontrar diferencias significativas en términos de supervivencia global.

Su conclusión sugiere la posibilidad de que la utilización de la radiofrecuencia endoscópica en este tipo de tumores sea más beneficiosa que la colocación de un stent únicamente, recalcando la necesidad de realizar estudios prospectivos de mayor envergadura para aclarar si la supervivencia global también se vería aumentada evitando los sesgos y limitaciones del diseño de su estudio.

Sofi et al (7) realizaron un meta análisis de nueve estudios con un total de 505 pacientes tratados con ablación por radiofrecuencia endoscópica en comparación con grupos control, obteniendo resultados positivos para esta técnica tanto en supervivencia (285 días; 95% CI, 270-309 vs 248 días; 95% CI, 188-272; $P < .001$) como en duración de la permeabilidad de los stents (50.6 días, 95% CI, 32.83-68.48; Cochran Q test $P = .002$, $I^2 = 79\%$ a favor de la RFA) sin objetivarse un aumento significativo de los efectos secundarios de la técnica.

El principal problema de este metaanálisis es la variedad de técnicas utilizadas en los diferentes estudios, ya que en algunos de ellos el diseño era retrospectivo, utilizando diversos tipos de stent y distintas pautas de quimioterapia adyuvante en los grupos control, pudiendo sesgar los resultados.

También se recogen pacientes con afectación de otras patologías neoplásicas, cuya supervivencia puede estar sesgada por las mismas y no por la causa principal de obstrucción de vía biliar.

Tal AO. et al.(8) llevaron a cabo un estudio retrospectivo con una muestra de 12 pacientes, a los que se les aplicó 19 ciclos de ablación por radiofrecuencia endoscópica en total.

De los 12 pacientes, 3 sufrieron un sangrado activo tras la técnica, muriendo dos de ellos por shock hemorrágico, mientras que en el resto de pacientes no se observó ningún evento secundario indeseable.

Los pacientes incluidos en este estudio tienen una media de edad de 70 años, con colangiocarcinomas muy diversos en cuanto a su localización en la vía biliar y algunos de ellos tratados con quimioterapia adyuvante, lo que puede constituir un claro sesgo en los resultados del mismo.

En sus conclusiones, los autores dan a entender que esta técnica puede ser una buena opción para tratar a estos pacientes por su facilidad de aplicación y los buenos resultados de otros trabajos, pero señalando que no está exenta de eventos adversos, habiendo necesidad de estudiarse de manera más profunda y con un diseño de estudio menos sesgado.

Ablación por microondas

Esta técnica se basa en la generación de microondas de alta frecuencia como tratamiento para provocar la necrosis tumoral.

Estas microondas son producidas por un electrodo monopolar que se introduce vía percutánea directamente dentro de la neoplasia, guiada por ecografía.

En la misma sesión se cubren todas las zonas posibles de la tumoración para evitar dejar márgenes sin tratar. El procedimiento puede llevarse a cabo bajo anestesia general o sedación. (9)

Giorgio A. et al (10) realizaron un estudio retrospectivo en el que se compara el uso de la ablación por radiofrecuencia frente a la ablación por microondas en el tratamiento de colangiocarcinomas intrahepáticos.

Para ello seleccionaron a 71 pacientes clínica, analítica y radiológicamente similares ($p > 0.05$) distribuidos en dos grupos, tratados con una de las dos técnicas.

En términos de supervivencia global, los pacientes tratados con radioablación por microondas mostraron resultados superiores a los tratados con

radiofrecuencia (95%, 75%, 68% y 68% a los 12, 36, 60 and 80 meses respectivamente, en el grupo de tratados por microondas, y 86%, 53%, 26% and 13%, en el grupo tratado mediante radioablación ($p < 0.005$)). Figura 5

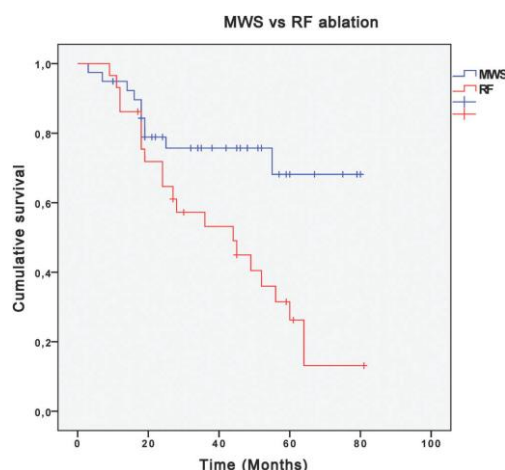


Figura 5 – Comparación en términos de supervivencia global entre MWS y RF

Distribuidos por tamaño tumoral, los pacientes con tumoraciones menores a 3 cm también obtuvieron mejores resultados siendo tratados con microondas que con (93%, 67%, 60% y 58% a los 12, 36, 60 and 80 meses, respectivamente, vs. 86%, 29%, 14 and 0%, $p < 0.005$)) al igual que los pacientes con tumoraciones menores o iguales a 4 cm.

En los pacientes con tumoraciones de tamaño superior a 4 cm no se encontraron diferencias significativas en cuanto a términos de supervivencia ($p = 0.25$).

También se encontraron diferencias significativas a favor de la terapia por microondas en términos de supervivencia libre de enfermedad (79%, 59%, 55% y 55% a los 12, 36, 60 y 80 meses, respectivamente, en el grupo tratado mediante microondas, frente a 69%, 51%, 8.5% and 8.5% en el grupo tratado mediante radiofrecuencia ($p < 0.005$)).

Las principales limitaciones de este estudio son, por un lado, el ser retrospectivo, con todo lo que ello implica en cuanto a análisis de dato y sesgos a valorar, y por otro lado, la falta de aleatorización en el uso de las técnicas descritas, ya que fundamentalmente se realizaron en función de las

características de cada paciente y de los especialistas formados en las mismas.

Zhang K. et al (11) realizaron otro estudio retrospectivo con 107 pacientes (171 colangiocarcinomas intrahepáticos) tratados mediante ablación por microondas.

Las limitaciones de este estudio son fundamentalmente su diseño retrospectivo y la duración de los sujetos a estudio (20'1 meses de media).

De los 107 pacientes tratados con ésta técnica, 60 sufrieron recurrencias de la neoplasia y en 12 se objetivó tumoración residual tras aplicar la ablación por microondas. Todas estas lesiones secundarias fueron tratadas con éxito mediante una segunda sesión.

El promedio de tiempo de supervivencia libre de enfermedad después de la utilización de la terapia con microondas fue de 8.9 meses (95%CI 6.5–11.3 meses). Los porcentajes de tiempo libre de enfermedad 6, 12, 18 y 24 meses fue de 67.4%, 41.5%, 18.2% y 8.7% respectivamente.

El promedio de supervivencia global fue de 28.0 meses (95%CI 23.7–32.2 meses); Los porcentajes globales de supervivencia tras 1, 3 y 5 años fue de 93.5%, 39.6% y 7.9% respectivamente. ^{Figura 6}

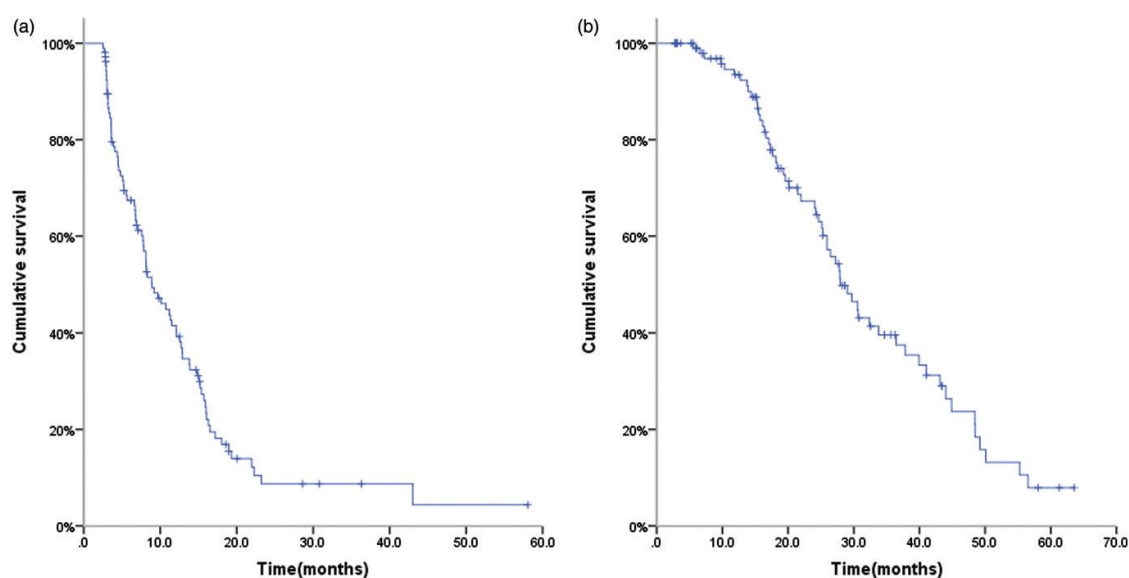


Figura 6 – Ratio de supervivencia libre de enfermedad (A) y supervivencia global (B)

Este estudio también señala que los principales factores pronósticos en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en esta patología son el estadio en la escala de Child-Pugh y el número de lesiones

Pacientes clasificados como Child-Pugh A obtienen mejores resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (11.2 vs. 6.6 meses, $p=0.005$) y supervivencia global (32.4 vs. 16.7 meses, $p<0.001$) que aquellos clasificados como Child-Pugh B.

Por otro lado, pacientes con un solo tumor gozan de periodos libres de enfermedad más largos (12.6 vs. 4.6 meses, $p=0.015$) y de supervivencia global (33.8 vs. 24.2 meses, $p=0.002$) que aquellos que tienen varios focos tumorales.

Ningún paciente falleció a causa de la utilización de la terapia por microondas y tan solo se objetivaron tres procesos adversos derivados de la misma (dos derrames pleurales y un absceso hepático) que fueron solventados sin complicaciones.

La conclusión de este estudio defiende que, aunque la terapia por radiofrecuencia ha sido más estudiada y más utilizada, la terapia por microondas para el tratamiento de colangiocarcinomas intrahepáticos puede ser similar e incluso superior en cuanto a términos de efectividad y seguridad para el paciente no candidato a cirugía.

Las limitaciones del estudio vuelven a ser su diseño retrospectivo y su falta de comparación de esta técnica con el resto de técnicas disponibles, por lo que no puede asegurar una mayor efectividad sobre las mismas.

Otro punto a tener en cuenta es el ratio de recidivas y progresión tumoral local de los colangiocarcinomas utilizando estas técnicas. Edwin A. Takahashi et al.(12) llevaron a cabo un estudio retrospectivo con una muestra de 20 pacientes con 50 colangiocarcinomas intrahepáticos con un tamaño medio de 1.9 cms, de los cuales 44 fueron tratados con ablación por radiofrecuencia y 6

fueron tratados con ablación por microondas. 38 de las neoplasias eran metástasis locales halladas tras una cirugía primaria.

En sus conclusiones, los autores sugieren que ambas técnicas no difieren en cuanto al número de recidivas ni progresión tumoral local, a la vez que abogan por la terapia por microondas en términos de mayor zona tumoral controlada, menor tiempo de procedimiento y menor tasa de eventos adversos post-técnica.

Su limitada muestra de pacientes y su diseño retrospectivo son sus principales limitaciones.

Cobertura de stent con agentes quimioterápicos

Dejando a un lado la utilización de terapias térmicas para tratar de evitar la estenosis de los stents, otra técnica a valorar consiste en utilizar un agente quimioterápico localmente cubriendo el stent con el mismo, de manera que actúe únicamente en la zona tumoral, inhibiendo la proliferación celular tanto de la neoplasia como de la propia vía biliar, que a causa de la inflamación producida tanto por una posible cirugía previa como por la propia colocación del stent, puede causar una estenosis del mismo.

Esta técnica está muy poco desarrollada y tan solo se han realizado algunos estudios sobre la misma, variando tanto los fármacos a estudiar como las dosis de los mismos o la forma de cubrir el stent destinado a evitar la obstrucción de la vía biliar. (13)

S. Kim et al. (14) realizaron un estudio en ratones tanto in vitro como in vivo utilizando stents recubiertos con una nanomembrana de poliuretano con paclitaxel, estudiando la inhibición del crecimiento tumoral, reflejando en sus resultados la posibilidad de estudiar esta terapia en uso con humanos para el tratamiento paliativo del colangiocarcinoma.

S. Jang et al. (15) diseñaron un estudio prospectivo en el que 106 pacientes con colangiocarcinoma distal en fase terminal fueron tratados con un stent. 60 de estos stent estaban recubiertos por una membrana con paclitaxel mientras

que los 46 del grupo control únicamente portaban el stent metálico autoexpandible.

El paclitaxel actúa inhibiendo la proliferación celular y activando las señales moleculares de apoptosis por vía mitocondrial.

Pese a no obtener diferencias significativas ni en el grado de permeabilidad de los stent ni en la supervivencia global de los pacientes, sus resultados recalcan la posibilidad de poder utilizar los stents con paclitaxel de forma segura en seres humanos.

Entre sus hipótesis destacan la idea de que el limitado tamaño muestral de su estudio haya sesgado sus resultados, pues varios de los pacientes tratados con stent y paclitaxel murieron antes de poder valorar los resultados de forma efectiva.

Además, resaltan la necesidad de utilizar tipos nuevos de membranas de paclitaxel para evitar que los fluidos biliares la degraden antes de que su efecto haya sido máximo, para así poder estudiar mejor los resultados obtenidos.

K. Suk et al. (16) reflejaron en su estudio que un stent recubierto con paclitaxel permite que este fármaco actúe en la zona tumoral sin apenas aumentar su concentración en sangre, lo que permite ahorrar a los pacientes los efectos secundarios de la utilización del paclitaxel vía sistémica, reforzando la idea de que su utilización es segura e incluso superior a su uso intravenoso.

En definitiva, esta técnica requiere de un estudio más profundo y protocolizado que permita valorar objetivamente las ventajas que puede ofrecer el tratamiento mediante coberturas de stent con fármacos quimioterápicos, aunque los ensayos ya realizados resaltan las grandes posibilidades que tiene esta técnica.

Conclusiones

Los estudios revisados en este trabajo abren la puerta a considerar que tanto la terapia de ablación por radiofrecuencia como la ablación por microondas suponen un importante avance de cara al tratamiento de los pacientes con

colangiocarcinoma no sugestivo a tratamiento quirúrgico más allá de la colocación de un stent para mantener permeable la vía biliar.

Lamentablemente, en su mayoría estos estudios son retrospectivos, con tamaños muestrales reducidos y varios sesgos importantes reconocidos.

En algunos estudios únicamente se evalúan los resultados de una de las dos técnicas aisladas, utilizada a su vez en situaciones diferentes entre estudios similares (colangiocarcinoma extrahepático vs colangiocarcinoma intrahepático), con criterios de inclusión diferentes (tamaño tumoral, uso de quimioterapia adyuvante, patrones bioquímicos), mientras que en otros se comparan las dos técnicas entre sí sin establecer unos criterios objetivos para discernir cuándo utilizar una u otra más allá de la experiencia de los profesionales o de las características de cada paciente.

Así pues, existen diversos factores que sesgan las hipótesis que los resultados de estos estudios pretenden afirmar, tales como la localización, tamaño y número de tumores presentes, el estado del paciente y sus comorbilidades asociadas o la experiencia de los profesionales con las distintas técnicas a realizar, y que no se han conseguido superar en los diseños de dichos estudios.

Todos los autores coinciden en la necesidad de realizar estudios prospectivos de mayor relevancia con tamaños muestrales mayores y criterios de inclusión y exclusión más concretos para estudiar las ventajas y adversidades de ambas técnicas, para poder establecer protocolos de uso de las mismas basados en datos objetivos que permitan seleccionar el uso de una técnica u otra.

Según los resultados de los estudios, la técnica de ablación por microondas podría ofrecer mejores resultados en términos de efectividad y seguridad para los pacientes que la terapia de radiofrecuencia, siendo indispensable su estudio con mayor ahínco para poder afirmar esta hipótesis.

La posibilidad de realizar estas técnicas con diferentes dispositivos e incluso utilizando diferentes vías de abordaje (transpercutánea vs endoscópica)

refuerza la necesidad de establecer protocolos claros para facilitar la elección de las mismas a los especialistas según las peculiaridades de cada paciente.

Centrándonos en la vía endoscópica, la posibilidad de utilizar stents recubiertos de fármacos antineoplásicos supone otra vía más a estudio para aumentar el abanico de técnicas disponibles, de manera que su estudio a mayor escala resulta indispensable debido a los buenos resultados obtenidos en ensayos previos.

EXPERIENCIA PROPIA

El Servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza tiene ya experiencia en el tratamiento del colangiocarcinoma mediante ablación endoluminal con microondas (MW). Es una serie muy pequeña y se ha propuesto siempre como tratamiento compasivo con indicación de la Comisión de Tumores Hepáticos.

Criterios de inclusión: Pacientes > de 18 años, con consentimiento informado, diagnosticados de colangiocarcinoma en el que se hubiera descartado otro tipo de tratamiento quirúrgico (curativo o paliativo) o quimioterápico curativo. El tratamiento ablativo propuesto no supuso una contraindicación para recibir cualquier otro tratamiento adyuvante paliativo, como procedimientos quirúrgicos o quimioterapia.

Pacientes

Se remitieron desde la Comisión 11 pacientes para tratamiento ablativo endoluminal. Un paciente fue excluido por resultar un diagnóstico erróneo de colangiocarcinoma, siendo su diagnóstico final el de adenopatías metastásicas en el hilio hepático de cáncer de colon.

Se trataron 10 pacientes (5 hombres y 5 mujeres con edad media de $76,5 \pm 9,8$ (rango 55-90 años). La tabla I muestra algunos de los aspectos diagnósticos más relevantes de la muestra clínica.

#	Diagnostico de consulta	Método de biopsia	Bismuth	Anatomía patológica	Clínica (síntoma principal)	ECOG	TNM	Dilatacion de VB	Marcador CA-19-9
1	Colelitiasis	Cirugía	II	Adenocarcinoma vía biliar	Ictericia	2	T2a N1 M0	Sí	35,8
2	Colangitis esclerosante 1ª	Cirugía	IIIa	Adenocarcinoma pancreatobiliar	Ictericia	0	T2b N0M0	Sí	368,6
3	Cólico biliar simple	Biopsia CTPH	II	Adenocarcinoma pancreatobiliar	Ictericia	1	T2a Nx M0	Sí	24,9
4	Colangiocracinoma	Biopsia CTPH	II	Adenocarcinoma vía biliar	Ictericia	0	T2aNxM0	SI	1897,5
5	Colelitiasis	Cirugía	IIIa	Adenocarcinoma vía biliar	Ictericia	1	T2b N1M0	SI	1352,1
6	Colangitis	Biopsia CTPH	IIIa	Adenocarcinoma vía biliar	Ictericia	2	T2NxM0	SI	645,3
7	Colelitiasis/Sd Mirizzi	Cirugía	II	Adenocarcinoma vía biliar	Ictericia	2	T3a N1 M0	Sí	1976,5
8	Colangiogarcinoma	Biopsia CPRE	IV	Adenocarcinoma vía biliar	Síndrome constitucional Ictericia	0	T2aNxM0	Sí	55,7
9	Colangiocaecinoma	Biopsia CPRE	IV	Adenocarcinoma Via biliar	Ictericia	0	T2aNxM0	SI	88,6
10	Colangiocracinoma	Biopsia CPRE	IV	Adenocarcinoma Via Biliar	Ictericia	2	T2aNxM0	SI	1238

Tabla 1. Aspectos diagnósticos clínicos más relevantes y relación de los datos más significativos de la serie

Los datos analíticos mostraron cifras patológicas en los valores medios de Gamma GT, bilirrubina y fosfatasa alcalina como marcadores de patología de la vía biliar: (GGT 1824 U/L, bilirrubina 9,6 mg/dl y Fosfatasa alcalina 335 U/L)

Procedimiento

A todos los pacientes con diagnóstico de presunción de colangiocracinoma por clínica o medios de imagen (RM y TC) se les realizó biopsia de la zona tumoral mediante colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) o colangiografía transparietohepática (CTPH). En cuatro pacientes el diagnóstico se obtuvo mediante biopsia perioperatoria.

La CTPH se realizó mediante abordaje transhepático (medio axilar) derecho y subxifoideo izquierdo en los casos bilaterales (8 casos) y 2 casos derechos unilaterales.

Se retiró el catéter de drenaje que portaban y se dejó una guía teflonada de soporte. Sobre ella se pasó un introductor de 8 Fr. Se introdujo contraste yodado para medir la extensión tumoral. ^{Figura 7}

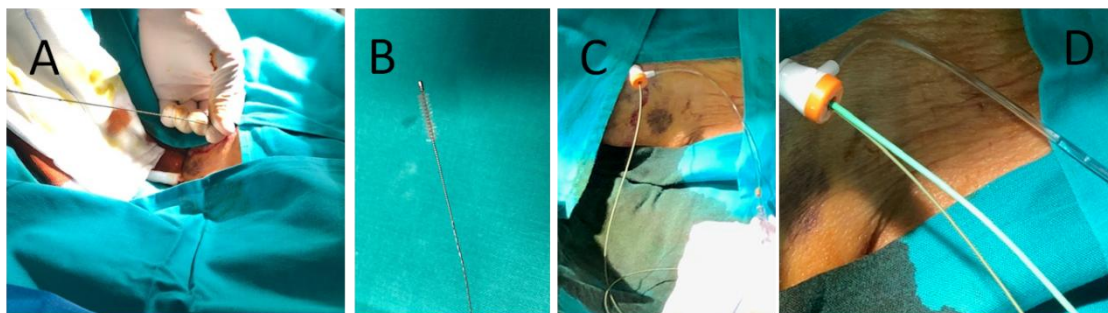


Figura 7. A paso de guía y sistema de cepillado (AB). Introductor de 8Fr con guía y antena (CD)

También paralelamente se introdujo un fórceps de biopsia para obtener muestra para estudio anatomopatológico en caso de que no hubiera constatación AP.

Guardando guía en duodeno, también de forma paralela se introdujo la sonda endocavitaria “Avecure[®] de MedWaves (California USA)” y se procedió a la ablación de toda la vía biliar supuestamente invadida por el tumor. ^{Figura 8}



Figura 8 Generador de microondas con. Antena flexible de microondas

Se posicionó una antena (16W) a 3 mm de la lesión, retrayéndola y realizando 6 *shots* de 30 segundos alcanzándose una temperatura teórica de 80 °C con una dimensión de 0.5 × 0.7 cm con una penetrancia de 1cm en su diámetro periférico por disparo. Figura 9

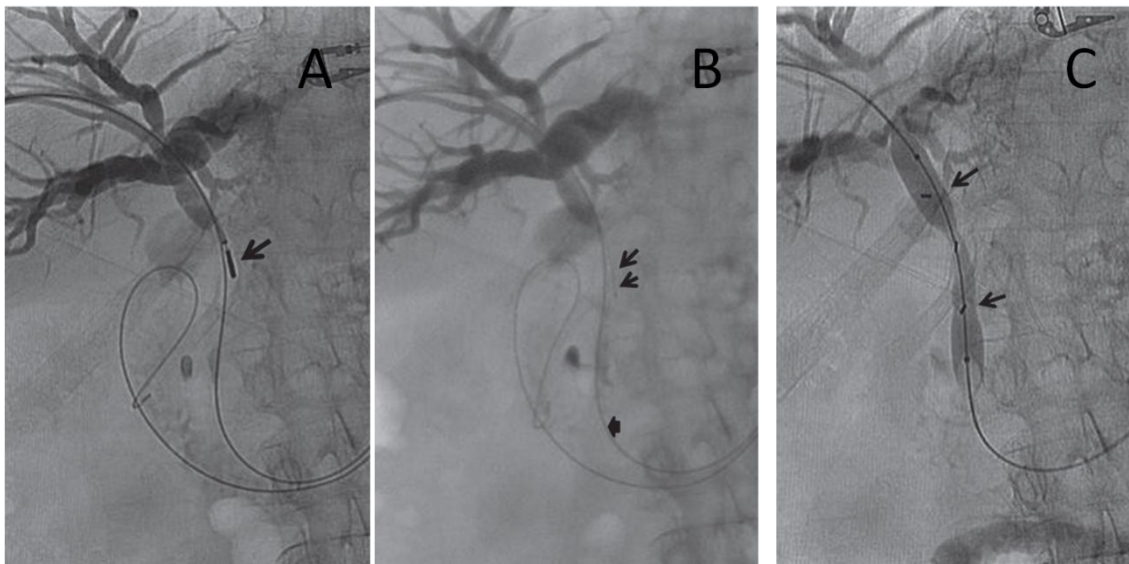


Figura 9. Pasos técnicos. A Toma de biopsia (flecha). B. Ablación tumoral con antena (flechas), C Implantación de stents reabsorbible

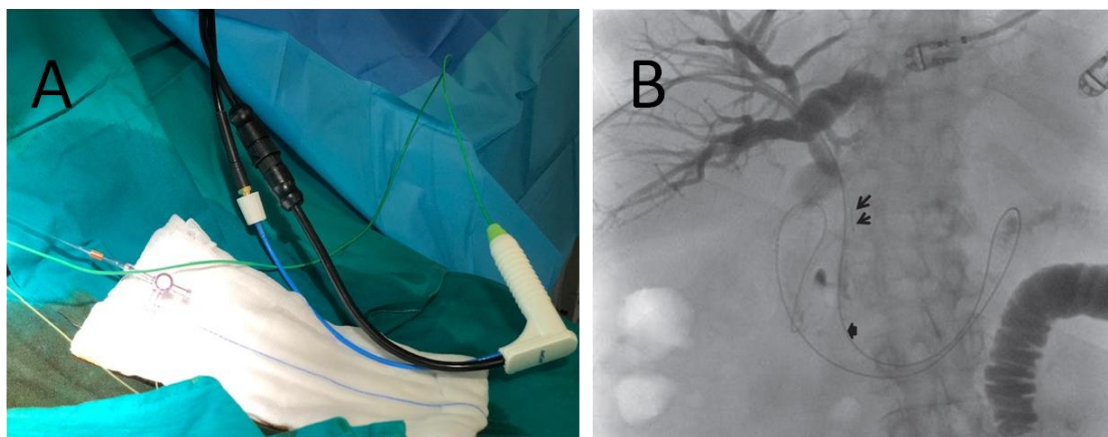


Figura 10. A. Detalle técnico del paso con antena de microondas. B Imagen en radiografía

Posteriormente, se retiró la sonda y se implantó un prótesis que en seis casos fue reabsorbible (SX-ELLA® biodegradable) y metálica de nitinol autoexpandible en cuatro pacientes (Astron Biotronik®).

Seguimiento y resultados

El seguimiento se realizó en la consulta de Radiología Intervencionista al mes, a los tres, seis y doce meses y consistió en la realización de una valoración clínica, análisis bioquímico completo y US - Doppler abdominal.

La supervivencia en días fue de $222,3 \pm 134$ días (rango 11-372). El paciente número 10 con una supervivencia de 41 días permanece asintomático y vivo.

Figura 11

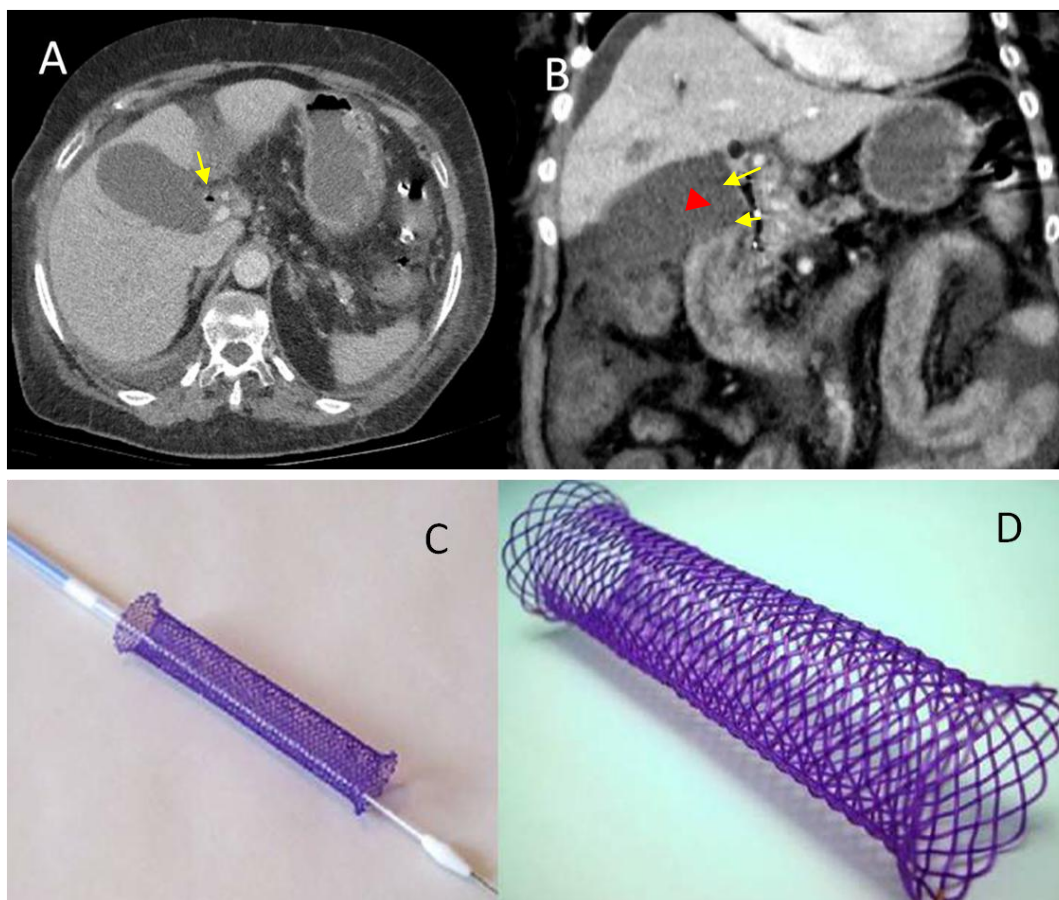


Figura 11. TC de abdomen del paciente número 10 a los 203 días de seguimiento. Se aprecia la prótesis permeable (marcas metálicas) (punta de flecha roja) en B y contenido aéreo (aerobilia) (flechas amarillas). C. Se puede observar una prótesis absorbible construida en polidioxanona sobre el sistema liberador. D. Prótesis expandida del mismo material

Los pacientes mostraron un estado general aceptable sin colangitis ni ingresos por otras causas. La principal causa de fallecimiento fue el fallo hepático. ^{Tabla 2}

El seguimiento de laboratorio mostró una curva descendente inicial de los parámetros bioquímicos estudiados (bilirrubina, GGT y FAL para después ascender junto con el empeoramiento clínico. ^{Figura 12}

#	Tratamiento	ATP	Stent	Tipo	Complicaciones	Supervivencia 30 días	Supervivencia global /días	Causa de muerte
1	Unilateral	SI	SI	Reabsorbible	NO	SI	372	Fallo hepático
2	Unilateral	SI	SI	Metalico	NO	SI	271	Causa desconocida
3	Bilateral	NO	SI	Reabsorbible	NO	RIP 11 días. Fallo hepático	11	Fallo hepático
4	Bilateral	SI	SI	Metalico	Hematoma de pared	SI	329	Fallo hepático Mtx hepáticas
5	Bilateral	SI	SI	Metalico	NO	SI	271	Fallo hepático
6	Bilateral	SI	SI	Reabsorbible	NO	SI	229	Paro cardiorrespiatorio
7	Bilateral	SI	SI	Metálico	NO	SI	60	Fallo hepático Ascitis
8	Bilateral	SI	SI	Reabsorbible	Hemobilia transitoria	SI	330	Fallo hepático
9	Bilateral	SI	SI	Reabsorbible	NO	SI	319	Fallo hepático
10	Bilateral	SI	SI	Reabsorbible	NO	SI	41	vivo

Tabla 2. Parámetros relativos al tratamiento y supervivencia a 30 días y en términos globales

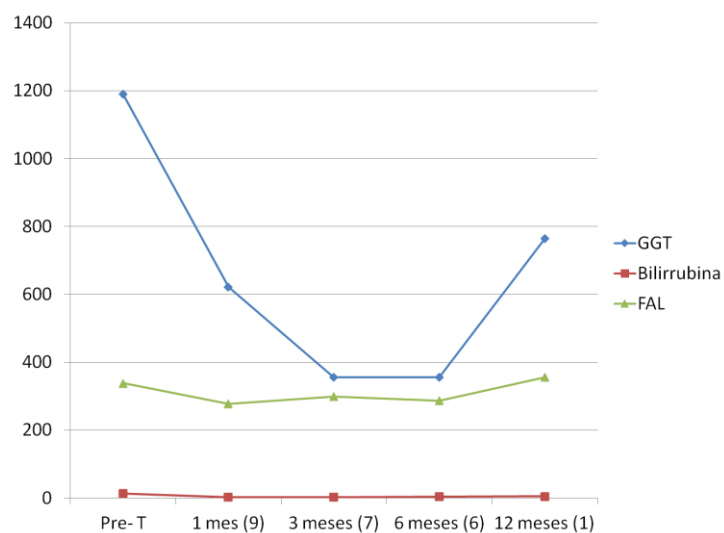


Figura 12. Histograma de la evolución de los diferentes parámetros bioquímicos

DISCUSIÓN

El colangiocarcinoma es un tumor maligno originado en el epitelio de los conductos biliares intra o extrahepáticos. Descrito por primera vez por Durand-Fardel en 1840. Es poco frecuente, representa menos del 2% de todos los tumores malignos de diagnóstico reciente. Se presenta especialmente después de la sexta década de la vida y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres, en una proporción de 1.3/1.

El colangiocarcinoma se ubica a cualquier nivel de la vía biliar, desde los canalículos intrahepáticos hasta la ampolla de Vater. Se clasifica según su localización anatómica, patrón de crecimiento y tipo histológico.

Anatómicamente se distingue el colangiocarcinoma intrahepático (20% a 25%), el perihiliar (50% a 60%), el extrahepático distal (20% a 25%) y el multifocal (5%). El extrahepático también se clasifica en el del tercio superior de la vía biliar (hepático común, confluencia hiliar o hepáticos derecho e izquierdo), el del tercio medio (colédoco hasta un plano dado por el borde superior del duodeno) y el del tercio inferior (desde el plano del borde superior del duodeno hasta la ampolla de Vater). Se denomina tumor de Klatskin al colangiocarcinoma situado en la confluencia hiliar.

Según su patrón de crecimiento, puede ser exofítico, polipoideo e infiltrativo. El tumor de Klatskin es de tipo infiltrativo con invasión maligna periductal. El polipoideo tiene crecimiento endoluminal.

La mayoría de los colangiocarcinomas son del tipo histológico adenocarcinoma ductal, sin embargo, suelen verse otros como los adenocarcinomas papilar, mucinoso, mucoepidermoide y el cistoadenocarcinoma. En el cuadro clínico destacan el dolor en hipocondrio derecho, ictericia y baja de peso. Actualmente el diagnóstico se ha facilitado por la disponibilidad de variados procedimientos imagenológicos y endoscópicos.

El tratamiento ideal del colangiocarcinoma es la resección quirúrgica. Desafortunadamente, la mayoría de las veces el tumor es irresecable. Para

esos casos hay posibilidad de paliación mediante la colocación de endoprótesis por vía endoscópica o percutánea.

Los pacientes con colangiocarcinoma hiliar alcanzan a ser tratados con cirugía potencialmente curativa en un bajo porcentaje, fundamentalmente por tres motivos: por diagnóstico tardío, por infiltración neoplásica de los elementos vasculares del hilio hepático y además porque habrían pocos cirujanos entrenados en cirugía hepatobiliar de alta complejidad necesaria para estos casos.

La resección completa del tumor con márgenes histológicos negativos es la única terapia curativa, pero los índices de resecabilidad son bajos y muchos de los pacientes resecados presentan recidiva. El tipo y magnitud de la cirugía depende de la localización del tumor y el grado de extensión.

La mortalidad operatoria de las diferentes series de cirugía resectiva es de alrededor de 10%, Sin embargo, tres autores japoneses muestran series sin mortalidad operatoria pero con morbilidad elevada de 48%, 43% y 50%, respectivamente. En las tres series realizan drenaje biliar preoperatorio y embolización portal.

En los pacientes con colangiocarcinomas hiliares irresecables, la mejor opción de drenaje biliar endoscópico es la colocación de 2 endoprótesis, una derecha y otra izquierda, para evitar la infección del lado no drenado si se drena solamente uno. El promedio de vida alcanzado va entre 4 y 6 meses y se recomienda preferir las endoprótesis metálicas autoexpandibles.

Los pacientes con colangiocarcinoma irresecable tratados con quimioterapia, en general tienen muy escasa respuesta. Se han probado múltiples esquemas. La droga más usada es el 5 fluorouracilo, solo o asociado a otros citotóxicos. Las supervivencias logradas van de 2 a 12 meses, correspondiendo esta última más prolongada al empleo de 5 fluorouracilo más cisplatino. También se ha probado la gemcitabina como droga única con supervivencias entre 6 y medio a 16 meses.

Como se ha observado el tratamiento paliativo del colangiocarcinoma no quirúrgico se basa en la terapia dual con prótesis sumada a ablación del tumor con RF o MW. La supervivencia observada en serie pequeñas con RF y MW se sitúa en 12 y 30 meses.

Partiendo desde la experiencia obtenida por el Servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, podría hipotetizarse sobre algunas cuestiones una vez descritas y revisadas las diferentes técnicas paliativas para esta neoplasia con el fin de aportar nuevos enfoques para posteriores estudios acerca de las mismas.

En primer lugar, debido al pequeño tamaño muestral de esta serie de casos, no se pueden aceptar las conclusiones que podamos sacar de su análisis como significativas debido a los posibles sesgos que éstas pueden sufrir.

Como se ha podido comprobar a lo largo de todo este trabajo, el principal problema que atañe al estudio de los posibles tratamientos del colangiocarcinoma avanzado es el escaso tiempo de supervivencia de los pacientes, unido a su gran morbilidad.

Esto conlleva a que la valoración de los tratamientos propuestos sea compleja y pueda conllevar una cantidad considerable de sesgos que influyan en los resultados finales de la misma.

Debido a la alta morbilidad que supone el estadio final de una enfermedad neoplásica como la que nos acontece, el estado clínico basal con el que los pacientes comenzaron el tratamiento dual parece resultar un factor fundamental.

Estos pacientes no partían de un estado basal equivalente a la hora de recibir el tratamiento paliativo propuesto, lo que puede haber influido significativamente en términos de supervivencia o periodos libres de progresión, los cuales son menores en la serie de casos que en la bibliografía revisada.

Por ello, se podría plantear la posibilidad de valorar la introducción de pacientes a ser candidatos a estas terapias primando el estado clínico basal por encima del grado de Bismuth que presenten, al contrario de lo propuesto por otros autores.(5)

Cabe destacar que no hubo complicaciones intraprocedimiento, de manera que la utilización de prótesis reabsorbibles junto a la terapia ablativa en términos de seguridad parece resultar segura. Además, los sujetos a estudio no sufrieron apenas ingresos por colangitis o reparaciones de las prótesis, lo que refuerza la idea de que utilizar esta terapia dual puede ser un avance en cuanto a calidad de vida para estos pacientes.

El uso de stents cubiertos de agentes quimioterápicos (paclitaxel en este caso) ha sido valorado por el equipo en otros territorios mediante animales de experimentación, obteniendo resultados sorprendentemente catastróficos.(17)

La hipótesis más plausible se fundamenta en que dado que el paclitaxel no se lava por la bilis debido a su bajo flujo y permanece en la vía biliar podría producir necrosis al igual que se produjeron en las tráqueas de los conejos estudiados.

Por ello, de cara a futuros estudios, el equipo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa se ha planteado la posibilidad de completar esta técnica dual añadiendo una dilatación con balón recubierto de paclitaxel en vez de recubriendo el stent con este agente, minimizando el efecto local nocivo ya que se disminuye su adherencia a la pared y no se prolonga su acción en el tiempo, a la vez que puede reforzar la efectividad de la terapia ablativa.

El tratamiento paliativo del colangiocarcinoma sigue obteniendo peores resultados en comparación con el de otras neoplasias debido a sus características, pero dado que las nuevas técnicas propuestas pueden suponer un avance respecto al tratamiento tradicional, considero necesario realizar estudios más completos de cara a obtener resultados más objetivos acerca de

los resultados de las mismas, con el fin de poder otorgar a los pacientes periodos más largos de supervivencia y de calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. N G, G P. Trastornos del hígado y el árbol biliar. In: *Harrison Gastroenterología y Hepatología*. 1ª. México D.F.: McGrawHill; 2013. p. 439–55.
2. Lillemoe D. Tumores de la vesícula biliar, de los conductos biliares y de la ampolla. In: *Sleisenger & Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. 8th ed. Elsevier Ltd; 2008. p. 1487–500.
3. Kapoor BS, Mauri G, Lorenz JM. Management of biliary strictures: State-of-the-Art review. *Radiology*. 2018;289(3):590–603.
4. Wang AY, Yachimski PS. Endoscopic Management of Pancreatobiliary Neoplasms. *Gastroenterology [Internet]*. 2018;154(7):1947–63. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.295>
5. Yang J, Wang J, Zhou H, Zhou Y, Wang Y, Jin H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A randomized trial. *Endoscopy*. 2018;50(8):751–60.
6. Cui W, Wang Y, Fan W, Lu M, Zhang Y, Yao W, et al. Comparison of intraluminal radiofrequency ablation and stents vs . stents alone in the management of malignant biliary obstruction. 2017;6736.
7. Sofi AA, Khan MA, Das A, Sachdev M, Khuder S, Nawras A, et al. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(4):944-951.e1.
8. Tal AO. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6(1):13.
9. Yang GW, Zhao Q, Qian S, Zhu L, Qu XD, Zhang W, et al. Percutaneous microwave ablation combined with simultaneous transarterial chemoembolization for the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1245–50.
10. Giorgio A, Gatti P, Montesarchio L, Santoro B, Dell'Olio A, Crucinio N, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Thermal Ablation: Long-term Results of An

Italian Retrospective Multicenter Study. J Clin Transl Hepatol. 2019;7(X):1–6.

11. Zhang K, Yu J, Yu X, Han Z, Cheng Z, Liu F, et al. Clinical and survival outcomes of percutaneous microwave ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Hyperth [Internet]. 2018;34(3):292–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1327678>*
12. Takahashi EA, Kinsman KA, Schmit GD, Atwell TD, Schmitz JJ, Welch BT, et al. Thermal ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: Safety, efficacy, and factors affecting local tumor progression. *Abdom Radiol [Internet]. 2018;43(12):3487–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1656-3>*
13. Ahmed O, Lee JH. Modern gastrointestinal endoscopic techniques for biliary tract cancers. 2019;(2):1–9.
14. Kim SY, Kim M, Kim MK, Lee H, Lee DK, Lee DH, et al. Paclitaxel-eluting nanofiber-covered self-expanding nonvascular stent for palliative chemotherapy of gastrointestinal cancer and its related stenosis. *Biomed Microdevices. 2014;16(6):897–904.*
15. Jang SI, Kim JH, You JW, Rhee K, Lee SJ, Kim HG, et al. Efficacy of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane versus a covered metal stent for malignant biliary obstruction: A prospective comparative study. *Dig Dis Sci. 2013;58(3):865–71.*
16. Suk KT, Kim JW, Kim HS, Baik SK, Oh SJ, Lee SJ, et al. Human application of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane for malignant biliary obstruction: multicenter pilot study. *Gastrointest Endosc. 2007;66(4):798–803.*
17. Serrano C, Lostalé F, Rodríguez-panadero F, Blas I De, Laborda A, Angel M, et al. Stents traqueales metálicos autoexpandibles. Estudio comparativo de 3 tipos diferentes de stents en un modelo animal. 2016;52(3):123–30.