



Check for updates

Eficacia y seguridad de la ablación por radiofrecuencia endoscópica en pacientes con estenosis biliar maligna irresecable

Martha Claudia Galindo-Orozco*, José Guillermo De La Mora-Levy, Angélica Hernández-Guerrero, Juan Octavio Alonso-Larraga, Mauro Eduardo Ramírez-Solis, Julio Sánchez, Ma. Carmen Manzano-Robledo

Departamento de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Las estenosis malignas de la vía biliar se presentan generalmente como enfermedad irresecable, durante su evolución estos pacientes requieren derivación de la vía biliar, de elección por vía endoscópica; la ablación por radiofrecuencia es una opción paliativa adyuvante. Al evaluar a los pacientes sometidos a drenaje endoscópico de vía biliar más ablación por radiofrecuencia, estos tienen una mayor permeabilidad de la prótesis (3.4 vs. 6.8 meses) y principalmente tienen mayor supervivencia (13.2 meses vs. 8.3 meses) comparados contra pacientes que solo se les colocó prótesis biliar, sin incrementar los efectos adversos. **Objetivos:** Comparar la sobrevida, éxito clínico, permeabilidad de la prótesis y efectos adversos entre pacientes con estenosis biliares malignas que recibieron derivación endoscópica de la vía biliar más ablación por radiofrecuencia contra un grupo control con derivación endoscópica. **Metodología:** Se trata de un estudio de cohorte prospectivo comparativo, se siguieron a pacientes con estenosis maligna de la vía biliar por colangiocarcinoma, cáncer de páncreas y ampuloma, con enfermedad irresecable que recibieron drenaje endoscópico de la vía biliar en el Instituto Nacional de Cancerología de enero del 2014 a mayo del 2019; se tomó como grupo a comparar a los pacientes en los que además de la derivación endoscópica de la vía biliar hayan recibido ablación por radiofrecuencia por vía endoscópica y como grupo control a los pacientes que sólo se haya realizado la derivación endoscópica. Se analizó el diagnóstico, tipo de estenosis, tipo de prótesis, funcionalidad, manejo o no con quimioterapia. La respuesta primaria a evaluar es la sobrevida, como respuestas secundarias el éxito clínico, permeabilidad y efectos adversos. **Resultados:** Se analizaron 40 pacientes con estenosis malignas de la vía biliar con enfermedad irresecable, a todos se les realizó colangiografía retrograda endoscópica para derivación de la vía biliar. El 62.5% (25) de los pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma, 20% (8) cáncer de páncreas y 17.5% (7) con ampuloma. La mayoría mujeres 62.5%, edad promedio de 60 años. La mayoría se derivaron con prótesis metálicas 65% (26), plásticas 35% (14). El 62.5% (25) recibió quimioterapia paliativa. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las variables basales de ambos grupos. Se realizó una curva de sobrevida de Kaplan Meier para comparar la sobrevida entre los dos grupos, tomando como tiempo cero el día del diagnóstico; se observa una mayor sobrevida en los pacientes que recibieron radiofrecuencia con una mediana de sobrevida de 409 días (362 a 455) en el grupo de radiofrecuencia, contra una mediana de sobrevida de 145 días (109 a 180) en el grupo control con una diferencia significativa con un log Rank de 0.008. El promedio de días permeable para los pacientes con

Autor de correspondencia:

Martha Claudia Galindo Orozco

E-mail: claudiagalindo.gastro@gmail.com

0188-9893/© 2019. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Fecha de recepción: 02-08-2019

Fecha de aceptación: 16-08-2019

DOI: 10.24875/END.M19000044

Endoscopia. 2019;31(Supl 2):20-30

www.endoscopia-ameg.com

radiofrecuencia fue 80 días contra 70 días en los pacientes sin radiofrecuencia, sin embargo, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.55$). No hubo diferencias en la respuesta clínica (disminución de bilirrubinas 50% dentro de los 7 días de la derivación) entre los pacientes con radiofrecuencia o solo prótesis (63.6 vs. 73.9%, $p=0.37$). Con respecto a las complicaciones, el 33% de los pacientes que recibieron radiofrecuencia presentaron dolor abdominal, mientras que este se presentó en 21.4 % de los pacientes que no recibieron radiofrecuencia, siendo esta diferencia no significativa estadísticamente ($p=0.42$). No se presentaron otras complicaciones reportadas de la radiofrecuencia en otros estudios como hemobilia, colecistitis o pancreatitis. **Conclusión:** La sobrevida de los pacientes que recibieron ablación endoscópica con radiofrecuencia fue mayor que los pacientes que solo recibieron drenaje endoscópico con prótesis, en estenosis biliar maligna con enfermedad irresecable en grupos comparables por diagnóstico, tipo de estenosis, longitud, funcionalidad y manejo concomitante con quimioterapia; sin encontrar un incremento en la permeabilidad de las prótesis ni diferencia en la frecuencia de complicaciones.

Palabras clave: Ablación endoscópica por radiofrecuencia. CPRE. Estenosis maligna vía biliar. Colangiocarcinoma. Cáncer de páncreas. Ampuloma.

Abstract

Background: Malignant biliary stricture usually presents as unresectable disease. These patients require endoscopic stent placement for biliary drainage. Endoscopic radiofrequency ablation is an adjuvant therapy for these patients. Comparing patients underwent radiofrequency ablation plus endoscopic stent placement have longer stent patency (3.4 vs. 6.8 months) and mainly improve survival (13.2 vs. 8.3 months) against patients with biliary stent alone, without increase adverse events. **Objectives:** To compare patient survival, clinical success, stent patency and procedure-related adverse events between patients with unresectable malignant biliary strictures who received endoscopic drainage biliary tract plus radiofrequency ablation against a control group with endoscopic drainage only. **Methods:** This was a single center, comparative, prospective study. We followed patients with unresectable malignant biliary stricture by cholangiocarcinoma, pancreatic cancer and ampulloma, who underwent endoscopic biliary drainage in National Institute of Cancerology from January 2014 to May 2019; we compared patients who also were treated with endoscopic radiofrequency ablation with patients who underwent endoscopic stent alone. Diagnosis, type of stenosis, stent type, functionality and chemotherapy were analyzed. The primary outcome was survival, secondary outcomes were clinical success, stent patency and adverse events. **Results:** 40 patients with unresectable malignant biliary strictures who were underwent endoscopic stent placement were included. 62% (25) cholangiocarcinoma, 20% (8) pancreatic cancer and 17.5% (7) with ampulloma. Mainly women 62.5%, average age 60 years old. The majority were placed metal stent 65% (26) and 35% (14) with plastic stent. 62 % (25) were treated with palliative chemotherapy. There were no statistically significant differences between the baseline features of both groups. A Kaplan Meier survival curve was performed to compare the survival since diagnosis between the two groups; a longer survival was seen in the patients who underwent radiofrequency ablation, median survival of 409 days (362 to 455 days), against a median survival of 145 days (109 to 180) in the control group with a statistically significant difference (log rank = 0.008). There was no difference in stent patency between radiofrequency ablation patients compared with control group (80 days vs 70 days, $p=0.55$). There was no difference in the clinical response (50% decrease of bilirubin within 7 days of procedure) between patients with radiofrequency or stent alone (63.6 vs. 73.9%, $p = 0.37$). About adverse events, 33% of patients who received radiofrequency had abdominal pain, while this was reported in 21.4% of control patients ($p = 0.42$). There weren't other complications such as hemobilia, cholecystitis or pancreatitis. **Conclusion:** There was longer survival between patients who underwent endoscopic radiofrequency ablation compared with endoscopic stent alone, among unresectable malignant biliary stricture matched by diagnosis, functionality, stricture type, stricture length and chemotherapy; without there was an increase in the stent patency neither more complications.

Key words: Endoscopic radiofrequency ablation. ERCP. Cholangiocarcinoma. Malignant biliary strictures. Ampulloma.

Antecedentes

Las estenosis malignas de la vía biliar pueden ser causadas por diversas etiologías como colangiocarcinoma, cáncer de páncreas, cáncer de vesícula, hepatocarcinoma neuroendocrinos y lesiones metástasicas.

El cáncer de vías biliares es una entidad poco frecuente, pero con alta mortalidad; representa 3% de los tumores malignos gastrointestinales. En México se reporta una incidencia en hombres de 1.1 casos por 100 000 habitantes y en mujeres de 2.4 por 100 000 habitantes, con una mortalidad estimada de 1.1 y 2.2

por 100 000 habitantes, respectivamente. En el Instituto Nacional de Cancerología en México, en un periodo de cinco años se registraron 150 casos de cáncer de vesícula biliar y 204 casos de cáncer de hígado y vías biliares, lo que representa 0.8 y 1.1%. Mientras que el cáncer de páncreas representa el 2.5% de todos los cánceres nuevos y el 4.5% de las muertes por cáncer; con una mortalidad por arriba de 90% a cinco años, lo representa la cuarta causa de muerte de todas las neoplasias. (1,2)

La mayoría de los pacientes con estenosis malignas de la vía biliar se presentan en etapas avanzadas cuando la enfermedad es irresecable; estos pacientes requieren derivación de la vía biliar de forma urgente cuando presentan colangitis y derivación paliativa cuando ya no son resecables para mejorar las condiciones asociadas a colestasis obstructiva y disminuir riesgo de colangitis. La vía de paliación de elección es la endoscópica, la cual está asociada menor morbilidad comparada con la cirugía paliativa. El drenaje endoscópico se logra con colocación de prótesis metálicas o plásticas según la sobrevida esperada del paciente, ya que la permeabilidad máxima de una prótesis plástica se reporta en 3 a 4 meses mientras que las metálicas 6 a 8 meses. El crecimiento tumoral, la hiperplasia epitelial asociada a inflamación, el depósito de biofilm, el lodo biliar y el tejido de granulación son las principales causas de oclusión de prótesis. Las medidas de control local de la enfermedad tenemos radioterapia, quimioterapia, radiofrecuencia y terapia fotodinámica. (1,3,4) El manejo de estos pacientes es multidisciplinario; por ejemplo, en la guía de la NCCN 2019 comentan los pacientes con colangiocarcinoma irresecable o metástasico debe ser considerado para drenaje de la vía biliar ya sea por abordaje quirúrgico, endoscópico o percutáneo, dependiendo de las condiciones del paciente las opciones a ofrecerle son tratamiento sistémico con quimioterapia o quimioradioterapia, ofrecer mejor soporte médico o incluir al paciente en protocolos experimentales. Los tratamientos ablativos a la vía biliar pueden ser usados y deben ser considerados. (5) La ablación por radiofrecuencia y la terapia fotodinámica son las principales modalidades paliativas para colangiocarcinoma irresecable. (3,4,6)

La ablación por radiofrecuencia se ha observado que incrementa el diámetro del colédoco, probablemente incrementa permeabilidad de las prótesis y se ha observado que claramente incrementa sobrevida en los pacientes.

La terapia fotodinámica ha demostrado aumenta la supervivencia en pacientes con colangiocarcinoma en

un rango de 300 a 600 días comparado con 98 a 120 días en pacientes control. (6) Sin embargo como se menciona más adelante comparada con la radiofrecuencia; esta última ha mostrado ser no inferior y si con menores efectos adversos como colangitis y fototoxicidad.

La ablación por radiofrecuencia libera energía térmica, la cual se genera por corriente alterna de un electrodo activo en la punta o mitad de una sonda, una vez alcanzada temperatura entre 48 y 50 grados se produce en el tejido necrosis coagulativa y muerte celular; subsecuentemente se liberan proteínas de choque térmico altamente inmunogénicas. (3,4,6) Actualmente existen comercialmente dos sondas de radiofrecuencia para aplicación endoscopia a la vía biliar. En nuestro país contamos con la sonda Habib HPB-RF la cual mide de longitud de 180 cm y de diámetro 8 Fr (2.6mm), en su segmento distal tiene dos anillos de metal de 8mm de ancho uno distal y otro proximal separados entre sí por 8 mm, por lo que proporciona ablación cilíndrica en un segmento de 25mm aproximadamente. La sonda se puede conectar a un generador de radiofrecuencia RITA 1500X o incluso a un generador electroquirúrgico ERBE. Se recomienda aplicación a 7 a 10 Watts por un máximo de 2 minutos. (4)

El principal efecto adverso de la radiofrecuencia es dolor abdominal que se presenta en 30% de los pacientes (comparado con 20% de los pacientes que se les coloca una prótesis sin recibir radiofrecuencia). Otros eventos reportados son hemobilia colangitis, colecistitis, encefalopatía hepática, infarto hepático y pancreatitis; sin embargo, sin diferencia estadísticamente significativa en su frecuencia comparado con el drenaje endoscópico con prótesis; excepcionalmente se ha asociado la hemobilia y el infarto hepático a la aplicación de radiofrecuencia en tumores hiliares que se encuentran cercanos a los vasos del hilio hepático. (4,7)

Se han realizado 12 estudios evaluando eficacia y seguridad de radiofrecuencia en estenosis maligna de vía biliar, 10 retrospectivos, 1 prospectivo y un ensayo clínico; incluyendo pacientes con colangiocarcinoma, cáncer de vesícula y cáncer de páncreas, los resultados primarios a evaluar fueron principalmente éxito técnico (disminución de bilirrubina), seguridad, permeabilidad de la prótesis así como cambio en el diámetro de colédoco; solo dos estudios incluyeron el análisis de sobrevida como respuesta primaria; dos de los estudios retrospectivos fueron comparativos entre un grupo control de prótesis metálicos solamente contra prótesis y radiofrecuencia; uno de los estudios

retrospectivos compararon ablación de radiofrecuencia contra ablación fotodinámica. El estudio prospectivo analizó permeabilidad, seguridad y éxito técnico, sin embargo, no fue comparativo. Mientras que el único ensayo clínico comparó ablación por radiofrecuencia más colocación de prótesis plástica contra solo prótesis plástica evaluando sobrevida global, seguridad y permeabilidad de la prótesis. (4,7)

La contribución de nuestro trabajo es evaluar la sobrevida en un estudio comparativo entre pacientes que recibieron radiofrecuencia más prótesis contra colocación de prótesis sin aplicación de radiofrecuencia; pareando por los principales factores pronósticos como tipo de tumor, tratamiento sistémico, funcionalidad basal tipo de prótesis y tipo de estenosis.

La importancia de este estudio es que en nuestro país la mayoría de los pacientes se presentan en etapa irresecable; la espera en el protocolo de estadiificación y administración de tratamiento sistémico como quimioradioterapia es larga; además de que pacientes con baja funcionalidad o comorbilidades no son candidatos a estos manejos; por lo que contar con una medida de control local de la enfermedad segura y exitosa es una opción que se puede dar en forma concomitante; además que se puede administrar en el mismo procedimiento de drenaje endoscópico. (2)

A continuación, se comentan los principales estudios previos sobre ablación por radiofrecuencia en pacientes con estenosis maligna de vía biliar.

Un estudio inicial prospectivo piloto en 21 pacientes con estenosis biliares malignas irresecables, para evaluar factibilidad, a todos los pacientes se les colocó prótesis metálica; como resultado se observó un incremento en diámetro de estenosis de 0 a 4 mm medida a los 3 meses, sin reportarse efectos adversos significativos. (8)

Un estudio realizado en 2014 por Sharaiha en un solo centro; describió a 66 pacientes, 37 con colangiocarcinoma y 29 con cáncer de páncreas, comparando pacientes con solo prótesis metálica (40, pareados por edad y diagnóstico) contra prótesis y radiofrecuencia (26 pacientes); reportando una permeabilidad del prótesis similar entre ambos grupos, sin diferencia en efectos adversos ni en el diámetro de vía biliar; sin embargo el análisis independiente la radiofrecuencia resultó como un predictor de sobrevida independiente (OR 0.29 IC 95% de 0.11 a 0.76 p0.012); principalmente en pacientes con cáncer de páncreas la sobrevida de 14.6 vs. 5.9 meses, mientras que en colangiocarcinoma 17.7 vs. 6.2 meses. (9)

En otro estudio de 23 pacientes de Kallis, con cáncer de páncreas comparado con 46 pacientes con sólo prótesis metálica se observó permeabilidad similar; sin embargo, la supervivencia con radiofrecuencia promedio de 226 días contra 123 días, sin embargo no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa. (10)

Otro estudio retrospectivo, del autor Tal en 2014 unicéntrico incluyó a 12 pacientes, 10 con coangiocarcinoma hilar o distal y 2 con cáncer de vesícula que recibieron radiofrecuencia entre 1 a 5 sesiones y colocación de prótesis plástica, se reportaron alta tasa de efectos adversos con hemorragia severa en 3 pacientes a las 4 a 6 semanas después del tratamiento, resultando en la muerte de 2 pacientes y 4 pacientes con colangitis. (11)

El único ensayo clínico realizado incluyó 65 pacientes con colangiocarcinoma hilar tipo I y II o colangiocarcinoma distal, aleatorizando a ablación con radiofrecuencia (32 pacientes) con prótesis plástica vs. prótesis plástica sin radiofrecuencia (33 pacientes). Como resultado principal la sobrevida fue más larga en pacientes con radiofrecuencia (13.2 vs. 8.3 meses, p<0.001); con permeabilidad mayor en pacientes con manejo combinado (6.8 meses vs. 3.4 meses, p=0.02) y efectos adversos similares en ambos grupos; al realizar análisis de regresión logística el recibir ablación endoscópica con radiofrecuencia fue el principal factor protector para la sobrevida. (12)

Una de las explicaciones teóricas para la prolongación de la sobrevida, es que además de la necrosis tumoral térmica, la respuesta inmune inducida incrementa el control tumoral. (4)

No se han evaluado en estudios comparativos las diferencias en los dos tipos de sondas. (4)

También se ha evaluado su eficacia y seguridad en pacientes con colangiocarcinoma resecable que se presenten con ictericia o colangitis y que requieran drenaje preoperatorio; se realizó un estudio en 8 pacientes con enfermedad resecable, ninguno requirió algún otro manejo neoadyuvante. Se reportó un éxito técnico en el 100%, ninguno presentó complicaciones mayores (peritonitis, hemobilia o perforación); 7 pacientes fueron a resección quirúrgica curativa, en 1 paciente se realizó cirugía sin embargo durante el procedimiento se detectaron metástasis hepáticas y no se resecó el tumor. En las piezas quirúrgicas se observó una profundidad media de ablación de 4 mm y una efectividad media en la longitud de la ablación (es decir radio entre la longitud de ablación histológica/longitud de la ablación fluoroscópica) de 72% (42.1 a 95.3). (13)

El uso de ablación por radiofrecuencia comparada con terapia fotodinámica se ha evaluado en dos estudios retrospectivo. (14, 15) En uno de los estudios con 16 pacientes que fueron a ablación por radiofrecuencia y 32 pacientes a terapia fotodinámica se encontró sobrevida global similar entre ambos grupos, de 9.6 vs. 7.5 meses sin diferencia estadísticamente significativa.(14) En otro estudio en 2016 del autor Schmidt con 34 pacientes con colangiocarcinoma hiliar, se compararon 14 pacientes con radiofrecuencia (31 sesiones) contra 20 pacientes con terapia fotodinámica (35 sesiones); encontrando una diferencia significativa en el intercambio no programado de prótesis en el 65% en terapia fotodinámica vs. 29% en los de radiofrecuencia ($p < .01$), con mayor frecuencia de efectos adversos en la terapia fotodinámica (40 vs. 21%). (15)

Entre las causas de disfunción de las prótesis metálicas está el crecimiento tumoral, en el manejo endoscópico de esta complicación se puede realizar colocación de prótesis sobre prótesis solo o combinado con ablación de tejido tumoral con diferentes técnicas incluyendo la ablación por radiofrecuencia. En un primer estudio comparando radiofrecuencia contra prótesis plásticas en 50 pacientes con obstrucción de prótesis metálica, se encontró hubo mayor tasa de permeabilidad a 90 días cuando se aplicó radiofrecuencia en 56 vs. 24%, con una mayor duración de la permeabilidad 119 vs 65 días. (16)

Sin embargo, en otro estudio en 7 pacientes que recibieron radiofrecuencia 71% de los pacientes requirieron colocación adicional de prótesis para alcanzar un drenaje óptimo. (17) Basado en estudios en animales donde evaluaron la profundidad de la radiofrecuencia en el tejido sobre la prótesis, se observó que el efecto es reducido. (18)

Otros estudios han evaluado la eficacia de la radiofrecuencia en ablación de extensión ductal de neoplasias ampulares incluyendo adenomas ampulares, adenoma residual ampular y un caso de cáncer ampular. Iniciando en 2015 con reportes de casos de 1 a 3 pacientes, posteriormente en 2017 se realizó un estudio retrospectivo en 14 pacientes, sin embargo, no fue comparativo, finalmente un estudio prospectivo en 2018 por Camus incluyó 20 pacientes con adenoma residual ampular recibiendo una única sesión de radiofrecuencia, reporto neoplasia residual en 30% evaluada a los 12 meses. En general se reportan éxitos técnicos mayores al 90% con adecuada paliación de la ictericia sin embargo los efectos adversos reportados en estos pacientes han sido altos entre 40%

incluyendo pancreatitis, estenosis ductal y absceso retrooduodenal. (19,20,21)

En un metaanálisis cuyo objetivo fue comparar eficacia y seguridad de colocación de prótesis concomitante con ablación con radiofrecuencia contra colocación de prótesis simple en pacientes con estenosis biliar maligna; analizó 9 estudios (505 pacientes), 239 pacientes recibieron ablación; 4 estudios el abordaje fue endoscópico mientras que en 4 estudios la técnica fue percutánea, cualquiera de los dos en 1 estudio. En 6 estudios se colocó prótesis metálica y 2 plásticas o metálicas. Los estudios fueron de moderada a alta calidad según la escala de Newcastle-Ottawa. El resultado primario fue permeabilidad de la prótesis; los objetivos secundarios fueron sobrevida y efectos adversos. Se analizaron además variables demográficas, tipo de cáncer (siendo la mayoría colangiocarcinoma), estatus funcional (la cual fue similar entre ambos grupos) y manejo con quimioterapia (la cual predominó en el grupo control). La diferencia en la permeabilidad entre ambos grupos fue 50.6 días (IC 95% 32.8 a 68.4 días) a favor de la radiofrecuencia; con una mejoría en la sobrevida en pacientes con radiofrecuencia con un OR de 1.395 (IC 95% 1.145 a 1.7 $p < 0.001$). Con respecto a los efectos adversos hubo más pacientes que presentaron dolor abdominal entre el grupo con radiofrecuencia (31 % vs. 29% $p = 0.003$) No hubo diferencias entre el riesgo de colangitis, colecistitis aguda, pancreatitis o hemobilia. (7)

Objetivos

a) Objetivo específico:

Comparar la sobrevida entre pacientes con estenosis biliares malignas que recibieron derivación endoscópica de la vía biliar más ablación por radiofrecuencia contra un grupo control con derivación endoscópica de la vía biliar pareado por diagnóstico histológico tipo de estenosis, tipo de prótesis, manejo o no con quimioterapia y Karnofsky inicial.

b) Objetivos secundarios:

Evaluar el éxito clínico de la ablación por radiofrecuencia más colocación endoscópica de prótesis de derivación biliar en estenosis malignas de vía biliar comparado con éxito clínico de colocación endoscópica de prótesis en un grupo control.

Comparar la duración en días de permeabilidad de la prótesis de derivación endoscópica biliar entre pacientes que recibieron ablación por radiofrecuencia contra un grupo control, en pacientes con estenosis biliar maligna.

Evaluar los efectos adversos presentados en pacientes con estenosis biliar maligna que recibieron ablación por radiofrecuencia.

Hipótesis

- a) *Hipótesis nula:* No existe diferencia en la sobrevida entre pacientes con estenosis biliar maligna que recibieron ablación por radiofrecuencia más derivación endoscópica de la vía biliar y un grupo control en los que solo se realizó derivación endoscópica de la vía biliar. No existe diferencia en la tasa de éxito clínico entre pacientes con estenosis biliar maligna que recibieron ablación por radiofrecuencia más derivación endoscópica de la vía biliar y el grupo control con derivación endoscópica de la vía biliar sin ablación. No existe diferencia en la permeabilidad de las prótesis en pacientes con estenosis biliar maligna en los que se realizó derivación endoscópica de la vía biliar más ablación con radiofrecuencia contra un grupo control en los que solo se realizó derivación endoscópica de la vía biliar.
- b) *Hipótesis alterna:* Los pacientes con estenosis biliar maligna que recibieron ablación por radiofrecuencia más derivación endoscópica de la vía biliar tienen mayor sobrevida, mayor tasa de éxito clínico y mayor duración en la permeabilidad de la prótesis de derivación biliar que los pacientes del grupo control.

Metodología

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, comparativo. Se siguieron a los pacientes con diagnóstico de estenosis maligna de la vía biliar atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de enero del 2017 a mayo del 2019, estadiificados como irresecables, en los que se realizó derivación endoscópica de la vía biliar en el Servicio de Endoscopia Gastrointestinal; se tomó como grupo a comparar a los pacientes en los que además de la derivación endoscópica de la vía biliar hayan recibido ablación por radiofrecuencia por vía endoscópica y como grupo control a los pacientes que sólo se haya realizado la derivación endoscópica, se parearon los grupos por diagnóstico, manejo o no con quimioterapia, tipo de estenosis, tipo de prótesis y funcionalidad inicial. La respuesta primaria evaluada fue la sobrevida, como respuestas secundarias se evaluó el éxito clínico, permeabilidad y efectos adversos entre los pacientes con radiofrecuencia comparado con los pacientes que solo se realizó derivación endoscópica.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con estenosis de vía biliar maligna por colangiocarcinoma,

cáncer de páncreas y ampuloma, estadiificados como irresecables, que hayan requerido derivación endoscópica de la vía biliar.

Criterios de exclusión: pacientes con estenosis benigna de vía biliar, pacientes con estenosis maligna de la vía biliar por enfermedad metastásica, pacientes con estenosis maligna que no se les haya realizado derivación endoscópica de la vía biliar, pacientes con estenosis maligna con enfermedad resecable.

Criterios de eliminación: datos del expediente incompletos, no contar con estudios de imagen para estadiificación tumoral.

Se evaluaron las siguientes variables, se describe la definición conceptual de estas:

Variables demográficas

- a) Edad: años.
- b) Sexo: hombre o mujer.
- c) Diagnóstico oncológico: colangiocarcinoma, cáncer de páncreas o ampuloma.
- d) Resecabilidad: si o no.
- e) Funcionalidad: estadiificación por Karnofsky 0 a 100%, en intervalos de 10%.
- f) Tipo de estenosis: Definida en colangiografía como distal o hilial, la hilial clasificada por Bismuth Corlette en I, II, IIIa, IIIb y IV.
- g) Longitud de la estenosis: medida por colangiografía en milímetros.
- h) Tipo de prótesis colocada: metálica o plástica.
- i) Tratamiento sistémico: Quimioterapia: si o no. Radio-terapia: si o no.
- j) Fecha de diagnóstico
- k) Fecha de cada una de las derivaciones endoscópicas
- l) Fecha de aplicación de radiofrecuencia
- m) Fecha de fallecimiento o pérdida de seguimiento
- n) Bilirrubina inicial: en UI/ml
- o) Bilirrubina a los 7 días de la derivación: en UI/ml
- p) Colocación de derivación percutánea: si o no

Variables independientes

- a) Ablación por radiofrecuencia: si o no

Variables dependientes

- a) Sobrevida en días: entre la fecha de diagnóstico y la fecha de fallecimiento o pérdida de seguimiento.
- b) Éxito clínico: si o no a la disminución de más de 50% de la bilirrubina total en 7 días posteriores a la derivación biliar.

c) Duración de permeabilidad: mediana en días entre los recambios de todas las prótesis.

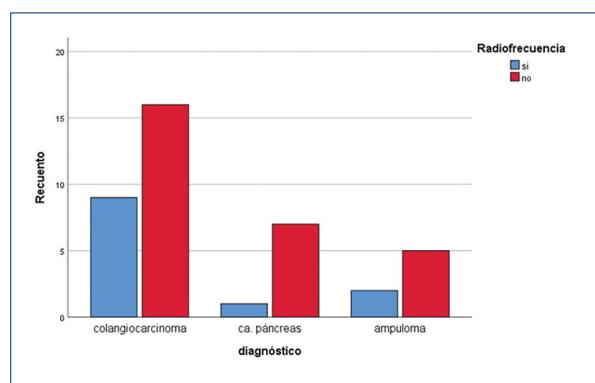
Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS versión 25, se midieron frecuencias absolutas y relativas; se determinó la mediana para las cuantitativas. Se analizó la diferencia entre ambos grupos con Chi cuadrada para las variables nominales y ordinales y con U de MannWhitney para las variables cuantitativas. Se realizaron curvas de Kaplan Meier para evaluar la sobrevida y log Rank para ver si existe diferencia significativa entre las curvas de sobrevida de los grupos. Considerando una diferencia estadísticamente significativa un valor de p menor a 0.05.

Resultados

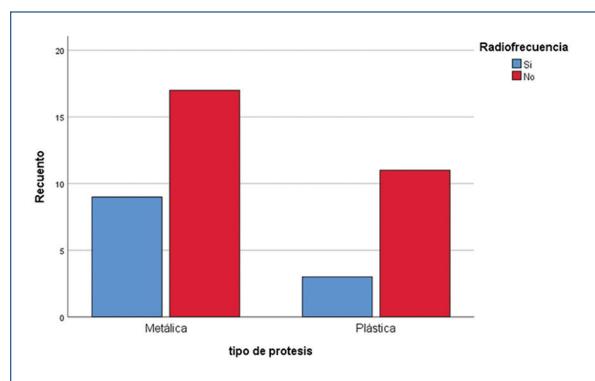
Se analizaron 40 pacientes, con estenosis malignas de la vía biliar, 12 pacientes recibieron radiofrecuencia. El 62.5% (25) de los pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma, 20% (8) cáncer de páncreas y 17.5% (7) con ampuloma. **Gráfica 1.** La mayoría mujeres 62.5%. La edad promedio de 60 años (32 a 75 años). Con una funcionalidad inicial promedio de 80% (DE 12%), determinada por la escala de Karnofsky. Mediante colangiografía retrograda endoscópica se caracterizó estenosis distal en el 35 % de los pacientes y el resto hiliares 65%; estas últimas clasificadas por Bismuth- Corlette en tipo I el 22.5% (9), tipo II 17.5% (7), tipo III a o b 15.5% y tipo IV 7.5% (3); la longitud promedio de la estenosis fue de 20 mm (10 a 60mm). El número total de prótesis colocadas durante la evolución de los pacientes fue en promedio 3 (1 a 11 prótesis), los días de permeabilidad promedio entre las prótesis en todos los pacientes fue de 59 días (5 a 262 días); el éxito clínico definido como disminución de la bilirrubina al 50% en los 7 días posteriores a la derivación se alcanzó en 60% de los pacientes. La mayoría se derivaron con prótesis metálicas en 65% (26), mientras que se usó plásticas en el 35% (14). El 25% del total de pacientes presentaron como complicación dolor abdominal. **Gráfica 2.** El 62.5% (25) recibió quimioterapia paliativa. **Gráfica 3.** Cinco pacientes del total requirieron derivación percutánea. La sobrevida desde el diagnóstico fue en promedio de 210 días para todos los pacientes (5 a 2030 días. DE 332).

Al analizar estas variables entre el grupo control y el grupo de radiofrecuencia no hubo diferencias estadísticamente significativas como se muestra en la **tabla 1**.

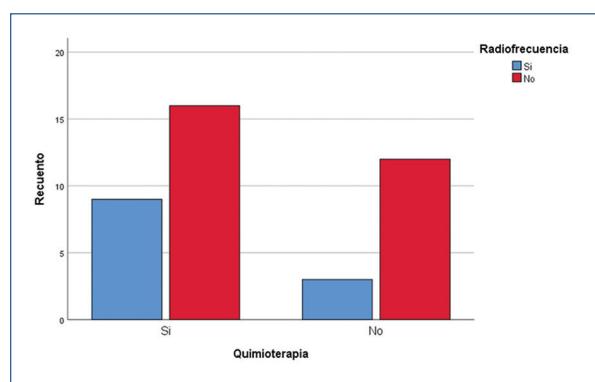
En el grupo control se realizó derivación endoscópica de la vía biliar tanto con prótesis metálica como plástica, se realizó un promedio de 2.2 recambios.



Gráfica 1. Diagnóstico



Gráfica 2. Tipo de prótesis



Gráfica 3. Quimioterapia

La radiofrecuencia se aplicó a 10 watts entre 60 a 90 segundos, la mayoría de los pacientes recibieron 1 sesión, 4 pacientes dos sesiones y un caso con 3 sesiones. Se colocaron 2.4 prótesis en promedio, previas a la radiofrecuencia. En 4 pacientes la radiofrecuencia se utilizó además para permeabilizar prótesis ocluidas por crecimiento tumoral.

Tabla 1. Variables basales entre ambos grupos

	RFA (n = 12)	No RFA (n = 28)	
Edad	56a (DE 10)	60a (DE 9)	p = 0.28
Sexo	M 5.38% (7)	M 64.3% (18)	p = 0.72
Diagnóstico	CCA 75% (9) Páncreas 8.3% (1) Ampuloma 16.7% (2)	CCA 57.1% (16) Páncreas 25% (7) Ampuloma 17.9% (5)	p = 0.44
Funcionalidad basal	76%	82%	p = 0.19
Localización estenosis	Distal 25% (3) Bismuth I 16.7% (2) Bismuth II 16.7% Bismuth III 25% Bismuth IV 16.7%	Distal 39.3% (11) Bismuth I 25% (7) Bismuth II 17.9% (5) Bismuth III 14.3% (4) Bismuth IV 3.6% (1)	p = 0.52
Longitud de estenosis	24.0mm (DE 7.4)	23.9 (DE 12)	p = 0.93
Tipo de prótesis	Metálica 75% (9)	Metálica 60.7% (17)	p = 0.38
Quimioterapia	Si 75% (9)	Si 57.1% (16)	p = 0.28
Derivación percutánea	25% (3)	7.1% (2)	p = 0.11

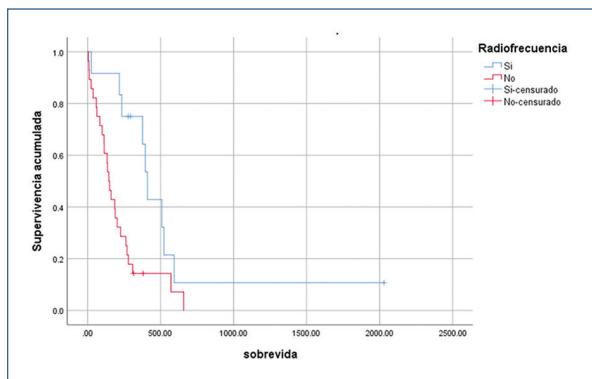
Con respecto a la respuesta primaria a evaluar, se realizó una curva de Kaplan Meier para comparar la sobrevida entre los dos grupos, tomando como tiempo cero el día del diagnóstico; se observa una mayor sobrevida en los pacientes que recibieron radiofrecuencia con una mediana de sobrevida de 409 días (362 a 455) en el grupo de radiofrecuencia, contra una mediana de sobrevida de 145 días (109 a 180) en el grupo control; con una diferencia significativa con un log Rank de 0.008. **Gráfica 4.**

Al analizar el tiempo cero como el día en que se colocó la primera prótesis, se observa nuevamente una mayor sobrevida en el grupo de radiofrecuencia.

En el momento de la evaluación, el 92% de los pacientes del grupo control habían fallecido, comparado contra el 66% del grupo de radiofrecuencia, esto con una diferencia estadísticamente significativa con $p=0.034$.

El promedio de días permeables para los pacientes con radiofrecuencia fue 80 días contra 70 días en los pacientes sin radiofrecuencia, sin embargo, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.55$). Como es esperado si hay una diferencia en el promedio de días de permeabilidad entre prótesis metálica y plástica 87.6 vs. 47 días, $p=0.008$.

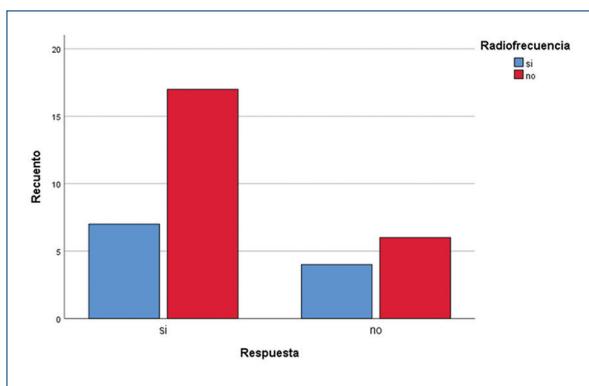
Se realizó un subanálisis para comparar el promedio de permeabilidad en las prótesis colocadas después de la radiofrecuencia, la cual es 80.6 días (DS44 días), comparada con un promedio de 78.8 días (DE 59.8) de permeabilidad entre prótesis previas a

**Gráfica 4.** Curva de Sobrevida de Kaplan Meier

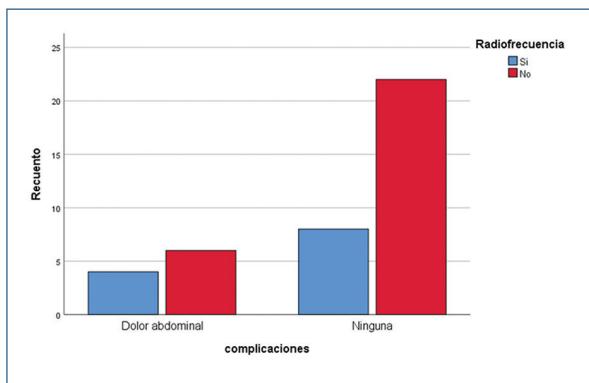
radiofrecuencia o en los pacientes que no recibieron radiofrecuencia; sin haber diferencia estadísticamente significativa.

No hubo diferencias en la respuesta de disminución de bilirrubinas 50% dentro de los 7 días de la derivación entre los pacientes con radiofrecuencia o solo prótesis (63.6 vs. 73.9%, $p=0.37$). **Gráfica 5.**

Con respecto a las complicaciones, el 33% de los pacientes que recibieron radiofrecuencia presentaron dolor abdominal, mientras que este se presentó en 21.4 % de los pacientes que no recibieron radiofrecuencia, siendo esta diferencia no significativa estadísticamente ($p=0.42$). No se presentaron otras complicaciones reportadas de la radiofrecuencia en otros estudios como hemobilia, colecistitis o pancreatitis. **Gráfica 6.**



Gráfica 5. Respuesta



Gráfica 6. Complicaciones

Se realizó un subanálisis de los pacientes con radiofrecuencia o con prótesis metálica, es decir se eliminó a los pacientes que solo se manejaron con prótesis plástica. Se observó que estos dos grupos eran comparables en sus características basales al no haber diferencias significativas en la edad, sexo, diagnóstico, tipo de estenosis, funcionalidad y manejo con quimioterapia. Se observó que la mediana de días de permeabilidad después de la radiofrecuencia fue de 69 días; mientras que la mediana de permeabilidad posterior a la colocación de una prótesis metálica fue de 95 días; sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Al contrario, la sobrevida posterior a la intervención fue de 194 días para el grupo de radiofrecuencia contra 129 días para el grupo de prótesis metálica, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con una p de 0.35. De igual forma una mayor sobrevida total (desde el diagnóstico) en el grupo de pacientes que fueron llevados a radiofrecuencia de 509 vs 218 días, con un p de 0.04.

En este análisis se encontraron curvas de sobrevida desde el diagnóstico de 509 días (372 a 645 días) para los pacientes con radiofrecuencia, contra 186 días (133 a 238 días) en el grupo que solo se colocó prótesis metálica, con una significancia de Log Rank de 0.036.

Discusión

Las estenosis malignas de la vía biliar son causadas principalmente por cáncer de páncreas, el cual tiene una incidencia en nuestro instituto de 2.5% de todos los cánceres, en segundo lugar está asociada a colangiocarcinoma en 1.1%, seguido de ampuloma; otras causas menos frecuentes son cáncer de vesícula, hepatocarcinoma y tumores neuroendocrinos; cabe mencionar que es frecuentemente causado por enfermedad metástasica. La mayoría de los pacientes con estenosis malignas de la vía biliar se presentan en etapas avanzadas cuando la enfermedad es irresecable; estos pacientes durante su evolución requieren derivación de la vía biliar; siendo el abordaje de elección el endoscópico. La ablación por radiofrecuencia es una de las principales modalidades paliativas para colangiocarcinoma irresecable; la cual tiene el beneficio de poderse realizar en el mismo procedimiento del drenaje endoscópico. El principal resultado de nuestro estudio fue una mayor sobrevida en días desde el diagnóstico entre los pacientes que recibieron radiofrecuencia, comparados con un grupo control en los que solo se realizó drenaje endoscópico tanto con prótesis metálica o plástica. Similar a lo encontrado en estudios previos se observa un claro incremento en la sobrevida; en el estudio de Shariha por ejemplo, se observó un incremento en la sobrevida de hasta 8 meses para los pacientes con cáncer de páncreas y 11 meses en colangiocarcinoma; mientras que en nuestros pacientes se encontró una ganancia de 8.8 meses. (9) Cabe señalar que a diferencia de otros estudios nuestro grupo control es similar al grupo de radiofrecuencia con respecto a la edad, sexo, diagnóstico, funcionalidad basal, tipo y longitud de la estenosis, manejo o no con quimioterapia y tipo de prótesis colocada; siendo importante este pareamiento ya que nos permitió controlar los principales factores pronósticos; siendo que en el estudio de Shariha solo se pareo por diagnóstico y edad. (9)

En nuestro estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la permeabilidad de las prótesis (80 días para radiofrecuencia vs 70 días,

p=0.5); de igual forma en el estudio de Shariha no se encontró un incremento de la permeabilidad, sin embargo, este estudio se realizó solo con prótesis plástica. Al contrario en el estudio realizado por Yang en colangiocarcinoma con estenosis Bismuth I y II si se observó un incremento en la permeabilidad en los pacientes que recibieron radiofrecuencia, lo cual se corrobora en el metanálisis de Sofi, donde se reportó una diferencia en la permeabilidad entre ambos grupos de 50.6 días (IC 95% 32.8 a 68.4 días). (7)

Al analizar la permeabilidad de las prótesis colocadas después de la radiofrecuencia tampoco se encontró un incremento en la permeabilidad después de dicho procedimiento (80.6 vs 78.8 días); incluso cuando se analizan solamente los pacientes del grupo control con prótesis metálica hay una diferencia a favor del grupo control comparado con la radiofrecuencia, sin que esta sea estadísticamente significativa (95 vs. 65 días, p=0.3)

La incidencia de efectos adversos fue similar a lo reportado en otros estudios; es importante señalar que en nuestros pacientes sólo se reportó dolor abdominal como complicación, en ningún paciente se documentó hemobilia, pancreatitis o colecisitis asociadas a los procedimientos; la frecuencia fue de 21% para el grupo control y de 33% para el grupo de radiofrecuencia.

En el único ensayo clínico previo se observó un incremento de supervivencia de hasta 5 meses, también encontraron mayor permeabilidad en los pacientes que recibieron radiofrecuencia, sin embargo, solo se utilizaron prótesis plásticas. (12)

Una de las explicaciones teóricas para la prolongación de la sobrevida, es que además de la necrosis tumoral térmica, la respuesta inmune inducida incrementa el control tumoral; ya que se ha encontrado como un factor protector independiente para la sobrevida sin incrementar de forma constante la permeabilidad de las prótesis cuando se da ablación a la estenosis ni en el manejo de prótesis metálicas obstruidas por tumor.

Una limitante del presente estudio fue que la decisión de aplicar la radiofrecuencia no fue de manera aleatoria; si no a criterio del médico tratante según las características del paciente; podemos observar que en promedio los pacientes en los que se colocó la radiofrecuencia llevaban una sobrevida de 288 días, este tiempo es mayor a la sobrevida promedio del total de pacientes (210 días); por lo que probablemente una sobrevida mayor a la esperada sea un sesgo en la

selección de pacientes. Otro sesgo es que hasta en 4 pacientes el motivo de la radiofrecuencia fue manejo de prótesis obstruida.

Por lo que se propone realizar un estudio controlado para corroborar el beneficio de la radiofrecuencia.

Cabe señalar que el beneficio de la radiofrecuencia se ha visto en estudios previos tanto para colangiocarcinoma como cáncer de páncreas; en nuestro estudio predominaron los pacientes con colangiocarcinoma, por lo que se propone ampliar la aplicación para los pacientes con cáncer de páncreas.

Conclusión

La sobrevida de los pacientes que recibieron ablación endoscópica con radiofrecuencia fue mayor que los pacientes que solo recibieron drenaje endoscópico con prótesis, en estenosis biliar maligna con enfermedad irresecable en grupos comparables por diagnóstico, tipo de estenosis, longitud, funcionalidad y manejo concomitante con quimioterapia; sin encontrar un incremento en la permeabilidad de las prótesis ni diferencia en la frecuencia de complicaciones. Se identifica la necesidad de realizar un ensayo aleatorizado para corroborar el beneficio de la radiofrecuencia.

Bibliografía

1. Bray F., Ferlay J., et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA CANCER J CLIN 2018; 68(1):1-31
2. Herrera-Gómez A., Námedy-Silva A., et al, Manual de Oncología 6a ed, McGraw-Hill Companies, 2017.
3. Zaheer N., Nageshwar R.D., Endoscopic Palliation for Biliary and Pancreatic Malignancies: Recent Advances, Clinical Endoscopy 2019.
4. Larghi A., Rimbas M., et al. ENDOSCOPIC RADIOFREQUENCY BILIARY ABLATION TREATMENT: A COMPREHENSIVE REVIEW, 2018
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Biliary Tract Cancers, 2019
6. ASGE: Endoscopy in the evaluation and treatment of patients with biliary neoplasia, GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, 2013;77:2.
7. Sofi A. A., Khan M. A., Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis, Gastrointest Endosc 2017;76:1-8.
8. Steel AW, Postgate AJ, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc 2011;73:149-53
9. Sharaiha RZ, Natov N, et al. Comparison of metal stenting with radiofrequency ablation versus stenting alone for treating malignant biliary strictures: is there an added benefit? Dig Dis Sci 2014;59:3099-102.
10. Kallis Y, Phillips N, et al. Analysis of Endoscopic Radiofrequency Ablation of Biliary Malignant Strictures in Pancreatic Cancer Suggests Potential Survival Benefit. Dig Dis Sci 2015;60:3449-55.
11. Tai AO, Vermehren J, et al. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. World J Gastrointest Endosc 2014;6:13-9.
12. Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. Endoscopy 2018;50:751-60.
13. Kim EJ, Chung DH, et al. Endobiliary radiofrequency ablation for distal extrahepatic cholangiocarcinoma: A clinicopathological study, 2018, 13(11).
14. Strand DS, Cosgrove ND, et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in

- the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. Gastrointest Endosc 2014;80:794-804.
15. Schmidt A, Bloechinger M, et al. Short-term effects and adverse events of endoscopically applied radiofrequency ablation appear to be comparable with photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma. United European Gastroenterol J 2016;4:570-9.
 16. Kadayifci A, Atar M, Forcione DG, et al. Radiofrequency ablation for the management of occluded biliary metal stents. Endoscopy 2016; 48:1096-101.
 17. Nayar MK, et al. Novel temperature-controlled RFA probe for treatment of blocked metal biliary stents in patients with pancreaticobiliary cancers: initial experience. Endosc Int Open 2018;6:E513-7.
 18. Yoon WJ, et al. Evaluation of bipolar radiofrequency ablation for occluded self-expandable metal stents in the bile duct: in vivo and in vitro study. Endoscopy 2015;47:1167-70.
 19. Tian Q, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with fully covered self-expandable metal stent for inoperable periampullary carcinoma in a liver transplant patient: A case report. Medicine (Baltimore) 2017;96:e5790.
 20. Rustagi T, Irani S, et al. Radiofrequency ablation for intraductal extension of ampullary neoplasms. Gastrointest Endosc 2017;86:170-6
 21. Camus M, Napoléon B, Vienne A, et al. Efficacy and safety of endobiliary radiofrequency ablation for the eradication of residual neoplasia after endoscopic papillectomy: a multicenter prospective study. Gastrointest Endosc 2018;88:511-8.

Anexo

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

No. Expediente	
Nombre	
Edad	
Sexo	
Diagnóstico	
Estadio clínico	
Fecha de diagnóstico	
Fecha de último seguimiento o fallecimiento	
Karnofsky basal	
Tipo de estenosis	
Bismuth	
Longitud	
Tipo de prótesis	
Plástica o metálica	
Drenaje previo a radiofrecuencia	
Si o no	
Fechas	
Radiofrecuencia sí o no	
Fecha	
Fecha de recambio de prótesis 1	
Fecha de recambio de prótesis 2	
Fecha de recambio de prótesis 3	
Fecha de recambio de prótesis 4	
Fecha de recambio de prótesis 5	
Bilirrubina basal	
Bilirrubina a los 7 días del drenaje	
Complicación del procedimiento	
Quimioterapia	
Si o no	