

**Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado**  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# **ABLACIÓN HEPÁTICA MÁS ALLÁ DEL HEPATOCARCINOMA**

Egilea /**Autor:**  
**Adrián Dominguez Garrido**  
Zuzendaria / **Director/a:**  
**Dr. Jose Luis Del Cura**

© 2018 Adrián Dominguez Garrido

Leioa, 16 de Abril de 2018

**GRADU AMAIERAKO LANA / TRABAJO FIN DE GRADO**

**UPV/EHuren GORDAILU DIGITALEAN (ADDIn) ARGITARATZEKO BAIMENA  
AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UPV/EHU (ADDI)**

GRALaren izenburua / Título del TFG:

Ablación hepática más allá del hepatocarcinoma

**1. IKASLEA / ALUMNO**

<u>Izen-abizenak/Nombre Apellidos</u> Adrián Dominguez Garrido	<u>NAN/DNI</u> 79045466D
<u>Grada/Grado</u> Medicina	<u>Ikasturtea/Curso Académico</u> 6º

**2. GRALaren ZUZENDARIA / DIRECTOR DEL TFG**

<u>Izen-abizenak/Nombre Apellidos</u> Jose Luis del Cura Rodríguez
<u>Saila/Departamento</u> Cirugía, Radiología y Medicina Física

Behean sinatzen dutenak: / Los abajo firmantes:

**EZ DUTE BAIMENIK EMATEN / NO AUTORIZAN**

**BAIMENA EMATEN DUTE/ AUTORIZAN**

GRAL hau Unibertsitatearen Erakunde-biltegian (ADDIn) gordetzeko, **LIBREKI KONTSULTATU** ahal izateko, **honako modalitate honetan:** / El depósito de este TFG en el Repositorio Institucional de la Universidad (ADDI) para ser consultado en **ACCESO ABIERTO**, en la modalidad siguiente:

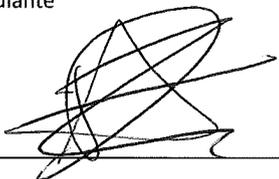
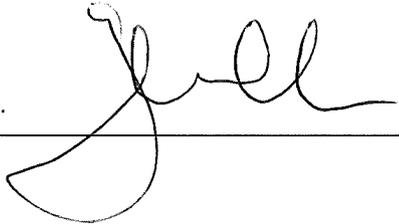
*Oharra: Zentroak ezarritako gutxieneko nota gainditu duten GRALak argitaratuko dira soilik.*

*Nota: Solo se publicarán los TFG que hayan superado la nota de corte establecida por el Centro.*

(adierazi X batekin zer modalitate aukeratu duzun/ marca con una X la modalidad elegida)

1	<input checked="" type="checkbox"/>	© Eskubide guztiak gordeta/ Con todos los derechos reservados
Creative Commons lizentzia honekin / Con la licencia Creative Commons		
	<input type="checkbox"/>	Aitortu /Reconocimiento (cc by)
	<input type="checkbox"/>	Aitortu – PartekatuBerdin /Reconocimiento – CompartirIguual (cc by-sa)
	<input type="checkbox"/>	Aitortu – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-SinObraDerivada (cc by-nd)
	<input type="checkbox"/>	Aitortu – EzKomertziala / Reconocimiento-NoComercial (cc by-nc)
	<input type="checkbox"/>	Aitortu – EzKomertziala – PartekatuBerdin /Reconocimiento-NoComercial-CompartirIguual (cc by-nc-sa)
	<input type="checkbox"/>	Aitortu – EzKomertziala – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (cc by-nc-nd)
Informazio gehiago/ Mas información: <a href="http://es.creativecommons.org/blog/licencias/">http://es.creativecommons.org/blog/licencias/</a>		

Leioan, .....(ko) .....aren .....a / En Leioa, a 16..... de Abril..... de 2018.....

<p><i>Ikaslea/ Estudiante</i></p> <p>Stua./ Fdo. </p>	<p><i>GRALaren Zuzendaria / Director del TFG</i></p> <p>Stua./ Fdo. </p>
--	--

**GRALaren ZUZENDARIAREN AMAIERAKO TXOSTENA /**  
**INFORME FINAL DEL DIRECTOR/A DEL TFG**

**ABLACIÓN HEPÁTICA MÁS ALLÁ DEL  
HEPATOCARCINOMA**

Egilea/Autor:

Adrián Domínguez Garrido

Zuzendaria/Director/a:

Jose Luis del Cura Rodríguez

Kalifikazioa/ Calificación:

Zenbakiaz/ En número (0-10)	9
Letraz/ En letra	nueve

Zuzendariaren Oharrak eta balorazioak /

Consideraciones y valoraciones del Director/a:

El alumno ha realizado un trabajo de investigación retrospectivo utilizando una cohorte de pacientes. La metodología es correcta, la evaluación estadística está bien realizada, la búsqueda bibliográfica ha usado parámetros adecuados, la discusión es completa y las conclusiones son adecuadas a los resultados.

Lekua eta data / Lugar y fecha:

En Bilbao a 16 de Abril de 2018

Bilbon, 2018ko Apirilaren 16ean

Firmado/Izenpea:

GRALeko zuzendaria / Director/a del TFG Jose Luis del Cura

## **ÍNDICE:**

### **1. INTRODUCCIÓN**

#### **1.1. METÁSTASIS HEPÁTICAS Y SU TRATAMIENTO**

#### **1.2. ¿QUÉ ES LA ABLACIÓN TÉRMICA?**

##### **1.2.1. Definición**

##### **1.2.2. Modalidades**

###### **1.2.2.1. Ablación hipertérmica**

###### **1.2.2.1.1. Ablación por radiofrecuencia**

###### **1.2.2.1.2. Ablación por microondas**

###### **1.2.2.2. Ablación hipotérmica**

###### **1.2.2.2.1. Crioablación**

##### **1.2.3. Complicaciones**

#### **1.3. OBJETIVOS DEL TRABAJO**

### **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **2.1. DISEÑO**

##### **2.1.1. Descripción de la técnica**

#### **2.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **2.3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

##### **2.3.1. Estrategia de búsqueda**

###### **2.3.1.1. Pubmed**

###### **2.3.1.2. Web of Science**

##### **2.3.2. Criterios de inclusión y exclusión**

#### **2.4. EXTRACCIÓN DE DATOS**

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. DATOS GLOBALES**

#### **3.2. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD**

#### **3.3. MORTALIDAD**

### **4. DISCUSIÓN**

#### **4.1. TRATAMIENTO ABLATIVOS EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL**

##### **4.1.1. Microondas o Radiofrecuencia**

###### **4.1.1.1. Supervivencia libre de enfermedad**

###### **4.1.1.2. Supervivencia global**

#### **4.2. ABLACIÓN TÉRMICA O RESECCIÓN QUIRÚRGICA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL**

**4.3. TRATAMIENTO ABLATIVO EN PACIENTES CON TUMORES HEPÁTICOS DE OTRAS ESTIRPES**

**5. CONCLUSIONES**

**6. BIBLIOGRAFÍA**

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. METÁSTASIS HEPÁTICAS Y SU TRATAMIENTO**

El hígado es un órgano en el cual la probabilidad de tener un tumor secundario es de 18 a 40 veces mayor que uno primario (1). El patrón de aparición de las metástasis en el hígado depende de la localización del tumor primario, de su tipo histológico, al igual que del sexo y edad del paciente.

Aproximadamente la mitad de las metástasis que asientan en el hígado proceden del tracto gastrointestinal, y dentro de este grupo, el cáncer de colon y recto es el tumor que con mayor frecuencia produce metástasis en el hígado (1).

En 2012, el cáncer de colon y recto era el segundo cáncer más diagnosticado en Europa y la causa principal de fallecimiento tanto en Europa como mundial. Este año en Europa se registraron 447.000 nuevos casos con 215.000 fallecimientos. Hoy en día la media de supervivencia de los pacientes que presentan metástasis es de 30 meses más o menos (2,3), más del doble que hace 20 años. Aproximadamente un cuarto de los pacientes diagnosticados de cáncer de colon y recto presentan metástasis hepáticas de forma sincrónica y un 30% de forma metacrónica (3).

Teniendo en cuenta que la aparición de metástasis hepáticas en este tipo de cáncer es frecuente, el objetivo hoy en día es conseguir realizar un diagnóstico precoz y ver si tanto el tumor primario como las posibles metástasis (si es que las hay) son resecables, adecuando también las opciones terapéuticas al estado del paciente (2). Un papel fundamental para conseguirlo es la creación de equipos multidisciplinares de expertos en estos casos (2,4).

Ante pacientes que presentan metástasis hepáticas, la estrategia ha de ser la completa resección de las metástasis siempre que sea posible, es decir, considerando tanto criterios pronósticos como quirúrgicos. A pesar de la importancia de estos criterios por su significado en la elección terapéutica, no existe un consenso sobre cuáles han de tenerse en cuenta (2). El objetivo de la cirugía, al igual que todas las cirugías oncológicas, es la resección completa del tumor consiguiendo unos márgenes suficientes, manteniendo en el caso del hígado por lo menos un 30% de órgano viable (2).

Si bien la cirugía es hoy en día la primera opción terapéutica en las metástasis hepáticas, existen otras opciones que, combinadas con la resección, han conseguido ese aumento de la supervivencia.

La quimioterapia y su avance durante las últimas décadas ha conseguido no solo un aumento de la supervivencia de aquellos pacientes que no son candidatos a la cirugía, sino que además ha hecho posible que pacientes que en un principio no son candidatos pasen a serlo (2,3).

Las terapias locales y regionales son nuevas estrategias que hoy en día están en uso dentro del tratamiento multidisciplinar de estos pacientes y que, en combinación con las terapias sistémicas y la cirugía han conseguido aumentar la supervivencia. La ablación hepática es una técnica que se encuentra en constante evolución y que cuenta con diferentes modalidades en función de la localización, tamaño y tipo de tumor. Las más utilizadas en el Hospital de Basurto y que se van a analizar en este trabajo son la ablación por radiofrecuencia y ablación por microondas, que pertenecen al grupo de la ablación térmica.

## **1.2. ¿QUÉ ES LA ABLACIÓN TÉRMICA?**

### **1.2.1. Definición**

La ablación térmica es, hoy en día, una opción terapéutica en constante evolución para pacientes con tumores malignos de múltiples órganos (5). La técnica consiste en la destrucción del tejido por la hipertermia extrema o la hipotermia (6). El principal objetivo de la ablación en el tratamiento de los tumores es el mismo que la cirugía, la eliminación del tumor con unos márgenes suficientes, pero en vez de realizar una resección como clásicamente se realiza con la cirugía, esta técnica mata el tejido tumoral y éste es reabsorbido por el organismo a lo largo de los meses posteriores (6).

Al igual que la cirugía, la ablación térmica puede realizarse usando un abordaje abierto, laparoscópico o endoscópico; sin embargo, se aplica más comúnmente usando un enfoque percutáneo o no invasivo, si bien la elección del abordaje apropiado depende de del tipo de tumor, la localización anatómica del tumor, la preferencia del radiólogo y el estado funcional del paciente.

Aunque todavía no hay estudios ni evidencia suficiente para asegurar que en las situaciones indicadas la ablación es más apropiada que la cirugía, se puede afirmar que existen ya ventajas que son indiscutibles: en primer lugar, las estancias hospitalarias son más cortas tras una ablación que tras una cirugía, pudiendo incluso dar el alta al paciente el mismo día. Además, las intervenciones son claramente menos invasivas en las ablaciones y en consecuencia la morbilidad asociada es menor.

## 1.2.2. Modalidades

Dentro de la ablación térmica existen múltiples modalidades. Se puede clasificar en dos grandes grupos: las técnicas basadas en la hipertermia y las basadas en la hipotermia.

### 1.2.2.1 Ablación hipertérmica

El objetivo es conseguir una muerte celular a través de altas temperaturas, siendo el principal mecanismo de muerte celular la necrosis aguda por coagulación (6). Para que la intervención tenga éxito, ha de alcanzarse una temperatura mínima:

Las temperaturas de hasta 41 ° C causan dilatación de los vasos sanguíneos y una mayor perfusión sanguínea, y desencadenan una respuesta de choque térmico que tiene como objetivo proteger a la célula de daños térmicos y reparar cualquier daño sufrido. Estas temperaturas tienen poco efecto a largo plazo incluso cuando se mantienen durante horas.

Hasta 46 ° C, comienza a producirse daño celular irreversible. La respuesta de choque térmico se intensifica, pero exposiciones de hasta 10 minutos conducirán a la necrosis de una población significativa de las células. Aquellos que se recuperan pueden exhibir una mayor tolerancia a las temperaturas elevadas.

Las temperaturas de 46-52 ° C reducen el tiempo necesario para lograr la muerte celular y también comienzan a causar trombosis microvascular, isquemia e hipoxia.

Temperaturas mayores a las indicadas provocan fenómenos físicos a tener en cuenta: la vaporización del agua, la desecación y la carbonización. Éstos influyen en el proceso de la siguiente manera (6):

- Provocan una caída en la conductividad del tejido, lo que impide el suministro de la potencia de radiofrecuencia.
- Alteran la permitividad, disminuyendo el rendimiento de la antena de microondas y la entrega de potencia.

Dentro de este grupo, las modalidades más frecuentes son la ablación por radiofrecuencia y la ablación por microondas. Todas las modalidades utilizan dispositivos intersticiales para la aplicación de la energía. Dado que la mayoría de estas intervenciones son realizadas por radiólogos

intervencionistas con una amplia experiencia en la biopsia guiada por imagen, la mayoría de los dispositivos utilizados para la ablación son en forma de aguja. El diámetro no suele superar los 2,5mm, para evitar complicaciones en relación al tamaño (6).

Existen tres fenómenos de los que depende el éxito de la intervención (7):

- La producción de calor, proporcional a la cantidad de energía que transmite el electrodo y la interacción de la energía con el tejido.
- La conducción del calor, que es la forma en la que la energía es diseminada al resto del tejido.
- La convección del calor, producida por la perfusión de los tejidos, disipando el calor a través de los fluidos. A este fenómeno se le denomina “efecto de disipación de calor”.

Estos tres fenómenos son los responsables del equilibrio térmico y en consecuencia del éxito de la intervención, que dependen de la distancia al electrodo, el tipo y la cantidad de energía entregada, la duración de la entrega de energía y el tipo de tejido.

#### 1.2.2.1.1. Ablación por radiofrecuencia

Esta modalidad se basa en la aplicación de una corriente alterna a través de un electrodo intersticial. Esta corriente produce una oscilación en los iones que provoca un calentamiento por fricción en las zonas adyacentes al electrodo (5,7). La zona de ablación es más grande que el propio electrodo porque la energía térmica es transmitida a través del tejido. Esta modalidad presenta dos grandes limitaciones: en primer lugar, el calentamiento a través de una corriente eléctrica es autolimitado. Como se ha descrito anteriormente, la desecación, el vapor de agua y la carbonización aumentan la impedancia del tejido circundante (5), lo que resulta en una limitación en el incremento de la temperatura. En segundo lugar, la transferencia de calor conductivo es relativamente lenta en la mayoría de los tejidos. Existe además una capacidad limitada para superar ciertos procesos como son la ventilación y la perfusión. El flujo sanguíneo afecta a todos los métodos de ablación térmica al eliminar potencialmente el calor antes de conseguir la ablación completa. Este efecto es el denominado *Heat-sink effect* y dificulta la extirpación del tejido debido a que el flujo que atraviesa dicho tejido causa un deterioro en el calentamiento. Esta es la causa de que tumores adyacentes a vasos con un diámetro mayor de 3mm tengan un riesgo aumentado para la progresión tumoral y

para la ablación incompleta. Este fenómeno afecta en mayor medida a la radiofrecuencia que a las microondas (5-7). Estos fenómenos condicionan un comportamiento distinto de cada tejido.

Se han realizado distintas técnicas para poder optimizar la transferencia de calor desde el electrodo y evitar las barreras físicas anteriormente descritas, aunque con distintos grados de éxito (5,7):

- El enfriamiento interno del electrodo para así evitar la carbonización del tejido inmediatamente adyacente al electrodo.
- La implementación de electrodos expandibles o agrupados para así aumentar la superficie del electrodo y poder transmitir mayor potencia.
- Otro tipo de innovaciones como el uso de infusión salina o de generadores de alta potencia

Aunque con la implementación de estas medidas se haya optimizado la transferencia de la energía, se da un aumento de complicaciones debido al mayor número y mayor tamaño de los aplicadores. El aumento de la potencia transmitida es también una causa del incremento de las complicaciones.

#### 1.2.2.1.2. Ablación por microondas

Esta técnica se basa en la excitación de los dipolos eléctricos de agua, que intentan alinearse con el campo eléctrico alternante, provocando de esa forma un calentamiento por fricción. Como ventaja frente a la ablación por radiofrecuencia, en esta técnica no es necesario la conducción de la corriente, por lo que la carbonización, la desecación y el vapor de agua no obstaculizan la transmisión de la energía (5,7). A diferencia de las corrientes eléctricas, las microondas atraviesan todos los tejidos biológicos, incluido aquellos que tienen una alta impedancia eléctrica, como el hueso, el pulmón y tejidos carbonizados o desecados (5). Esto permite que las microondas generen calor continuamente en un volumen mucho mayor de tejido que rodea al aplicador en comparación con la radiofrecuencia.

En consecuencia, la energía de microondas puede producir zonas de ablación más rápidas, más calientes y más grandes en múltiples tipos de tejidos en comparación con la radiofrecuencia (5). Esta técnica se ve afectada en menor medida por el efecto de disipación de calor, aun así, en la práctica clínica no se ha visto una reducción de recidivas en tumores cercanos a grandes vasos en comparación con la radiofrecuencia (7).

El efecto producido por las microondas en los tejidos se describe por la permitividad, que es la tendencia que tiene un material a polarizarse ante la presencia de un campo eléctrico. Esta característica varía entre los diferentes tejidos e incluso entre el tumor y el tejido sano del mismo órgano. El volumen de la zona de ablación depende de la energía aplicada, el diseño de las antenas, el número y orientación de las antenas y la frecuencia de las microondas (5).

#### 1.2.2.2. Ablación hipotérmica

Dentro de este apartado el más conocido es la crioablación.

En este caso, la destrucción celular se da a través de temperaturas extremadamente bajas. Para ello se administra en el tejido argón o nitrógeno líquido (6), consiguiendo temperaturas letales (entre -20°C y -40°C). Los ciclos repetitivos de enfriamiento y descongelación provocan la rotura de las membranas celulares, la formación de hielo extracelular e intracelular, la hipoxia y la apoptosis. Respecto a la ablación por radiofrecuencia y la ablación por microondas, esta técnica tiene una ventaja en cuanto a la visualización de la zona de ablación, ya que las bolas de hielo que se forman son visibles mediante técnicas de imagen como la TC, los ultrasonidos o la resonancia magnética. Los márgenes de la bola se correlacionan con los márgenes de ablación del tumor. Al igual que en las técnicas de hipertermia, aquí es necesario dejar unos márgenes suficientes para asegurar la completa ablación del tumor (6).

Al igual que ocurre con la ablación por radiofrecuencia, la proximidad de vasos de gran diámetro puede llevar a una disipación de la energía térmica por convección.

#### 1.2.3. Complicaciones

Al igual que toda técnica invasiva, la ablación no está exenta de complicaciones, aunque hay que resaltar que la frecuencia de las complicaciones es más bien baja (8).

- Hemorragia: es una complicación extremadamente rara, sobre todo tras radiofrecuencia o microondas. La constante monitorización del paciente durante el procedimiento permite la detección precoz de complicaciones como ésta (8).
- Síndrome de lisis tumoral: se trata de una reacción sistémica severa pudiendo provocar trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada o incluso un fallo multiorgánico (8).

- Abscesos: se trata también de una complicación muy rara. Se da sobre todo en pacientes que han tenido intervenciones de vías biliares como esfinterotomías o anastomosis enterobiliares, lo que condiciona una contaminación de las vías. El uso de antibióticos de excreción biliar en el periodo periablatoivo reduce de forma significativa el riesgo (8).
- Diseminación tumoral: este riesgo aumenta en lesiones subcapsulares porque requieren un mayor número de punciones y electrodos más grandes.
- El daño de vías biliares aumenta a medida que la lesión esté más próxima a una vía biliar (8).
- Fallo hepático: esta complicación puede llegar a ser fatal, aunque si el paciente tratado se ajusta a las indicaciones y a las guías el riesgo de esta complicación es extremadamente baja (8).
- Neumotórax: se da sobre todo cuando el tumor se encuentra en la cúpula. Es una complicación que se da cuando el acceso al tumor se realiza transpleural. Es de fácil manejo (8).

### **1.3. OBJETIVOS DEL TRABAJO**

Valorar los resultados de la ablación de metástasis hepáticas, su eficacia y la supervivencia tras estas intervenciones comparándolo con la bibliografía actual sobre la supervivencia tras resecciones quirúrgicas.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. DISEÑO**

Se recogen todas las ablaciones por radiofrecuencia en metástasis hepáticas realizadas en el servicio de Radiodiagnóstico del HU Basurto, llevadas a cabo entre los años 2004 a 2017. En total, 162 ablaciones algunas de ellas realizadas en un mismo paciente.

Las indicaciones para seleccionar la ablación como técnica de elección para el tratamiento incluyen: lesiones iguales o menores de 6 cm en los que la cirugía no es posible, o requiere tratamiento simultáneo de algunas de las lesiones metastásicas, riesgo quirúrgico excesivo, rechazo del paciente a someterse a cirugía y preferencia de esta técnica.

Como criterios de exclusión se establecieron la inestabilidad hemodinámica, la presencia de metástasis diseminadas a otros órganos y coagulopatía intratable.

#### **2.1.1. Descripción de la técnica**

Esta técnica se llevó a cabo de forma percutánea en una sala de ecografía preparada para este fin con la presencia de anestésista. Los procedimientos se realizaron con sedación profunda, usando remifentanilo y propofol.

En los casos en que se usó ablación por radiofrecuencia, se realizó con guía ecográfica, utilizando un generador de radiofrecuencia de 2000W (Boston Medical EEUU) conectado a electrodos despegables de diferente tamaño. En cada procedimiento el electrodo se seleccionó en función del tamaño del tumor teniendo en cuenta que debe dejarse de margen de seguridad un área de 1 cm. En los tumores localizados cerca del intestino, se administró una solución de suero glucosado al 5% en el espacio perirrenal para obtener una separación de 2cm.

El proceso empleado era el siguiente; una vez colocado el electrodo en el centro de la masa a tratar, se desplegaban sus varillas en forma de paraguas y se aumentaba la potencia progresivamente hasta que se producía el roll-off (un incremento rápido de la impedancia). A continuación, se llevaba a cabo un nuevo ciclo de ablación.

En el caso de que no se consiguiera llegar al roll-off tras 20 minutos de tratamiento, se retraían las puntas para disminuir el diámetro en 1,5 cm y se continuaba con el procedimiento hasta que se

producía el roll-off. Posteriormente las púas se recolocaban y se volvía a comenzar empleando la máxima potencia hasta que se llega al roll-off. Cuando era necesario se realizaban ablaciones solapadas para conseguir tratar completamente el tumor.

En los casos en que se usó ablación por microondas, se realizó también con guía ecográfica, utilizando un generador de microondas conectado a antenas con forma de aguja de 16G (Amica, HS, Italia). En cada procedimiento se seleccionó la potencia y el tiempo en función del tamaño del tumor, con el objetivo de dejar de margen de seguridad un área de 1 cm.

Una vez colocada la antena en la masa a tratar, se ponía en marcha el generador hasta cumplir el programa seleccionado. Cuando era necesario se realizaban ablaciones solapadas para conseguir tratar completamente el tumor.

Una vez finalizada la intervención, los pacientes permanecieron ingresados 24 horas, tras realizarse una ecografía de control con contraste, si no había complicaciones eran dados de alta. Al mes se realizaron controles mediante TC y nuevamente cada tres meses se alternaban exploraciones mediante RM y TC durante dos años, y posteriormente TC cada año para documentar la ablación completa de la lesión y detectar posibles recidivas que requiriesen nuevo tratamiento. En la exploración del primer mes se consideraba que si existía realce en la zona tratada, se trataba de una ablación incompleta; mientras que si el realce aparecía en los controles a partir de un mes se consideraba una recidiva. Estos pacientes eran candidatos a someterse a una nueva ablación.

## **2.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se presentan frecuencias y porcentajes y para las variables cuantitativas la media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico. En el análisis del tiempo hasta los eventos (recidiva o fallecimiento) se ha utilizado la regresión de Cox. Para representar gráficamente las supervivencias acumuladas se ha utilizado las curvas de Kaplan Meier y para comparar las supervivencias el test de Log-Rank. Por último, se ha analizado la modalidad terapéutica y la estirpe tumoral con los eventos mortalidad y recidiva al año, a los tres años y a los cinco años. Para su representación se ha utilizado tablas de contingencia y para la comparación de diferencias entre grupos la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para

ver entre qué grupos se dan las diferencias se ha utilizado el test de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Se ha utilizado para considerar significación estadística una  $p < 0,05$ .

### **2.3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Los resultados obtenidos en el análisis estadístico se han comparado con la literatura actual respecto al periodo libre de enfermedad y supervivencia con las técnicas utilizadas. De la misma manera se han comparado con los datos de supervivencia actuales de la técnica de elección, la resección quirúrgica.

Se ha realizado una búsqueda sistemática de revisiones, artículos científicos y guías de práctica clínica con la intención de obtener información sobre la técnica de la ablación, las recomendaciones más actuales en el manejo de las metástasis hepáticas y también para obtener los datos más actuales de supervivencia tras tratamiento con la ablación térmica y la técnica de elección.

Como bases de datos se ha utilizado la colección principal de Web of Science y Pubmed.

#### **2.3.1 Estrategia de búsqueda**

##### 2.3.1.1. Pubmed

Se ha realizado la búsqueda en lo referente a la parte técnica del funcionamiento de la ablación térmica.

El algoritmo de búsqueda es el siguiente:

((hepatic metastases) AND management) AND interventional radiology AND ablation techniques

Los filtros utilizados han sido:

- Tipo de artículo: Revisión y/o artículo de revista
- Año de publicación: Últimos 5 años
- Idioma: Inglés

Se ha realizado además la búsqueda de los datos más actuales en lo referente a la supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia total tras las ablaciones hepáticas.

El algoritmo de búsqueda ha sido el siguiente:

("liver"[MeSH Terms] OR "liver"[All Fields]) AND ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastases"[All Fields])) AND (radiofrequency[All Fields] AND ablation[All Fields]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms]) AND ("disease-free survival"[MeSH Terms] OR ("disease-free"[All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "disease-free survival"[All Fields] OR ("disease"[All Fields] AND "free"[All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "disease free survival"[All Fields])).

En este caso, debido al amplio número de artículos obtenido, se ha decidido acotar el año de publicación a partir de 2015 hasta el año 2018. El resto de filtros han sido los mismos que en el algoritmo anterior.

#### 2.3.1.2. Web of Science

En la Web of Science se han utilizado distintas estrategias. En todas las estrategias los filtros han sido los mismos:

- Tipo de artículo: Revisión y/o artículo de revista
- Año de publicación: Últimos 5 años
- Idioma: Inglés

Las estrategias de búsqueda han sido las siguientes:

- ((Tema: (liver metastases) AND Tema: (thermal ablation)) AND Tema: (multidisciplinary approach))
- ((Tema: (colorectal liver metastases) AND Tema: (management)) AND Tema: (thermal ablation))
- ((Tema: (liver metastases) AND Tema: (thermal ablation)) AND Tema: (indications))

### **2.3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se han incluido los artículos que engloban el tratamiento de las metástasis hepáticas en general y también las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal de manera multidisciplinar y también los artículos que tratan la ablación térmica, tanto indicaciones como resultados en términos de supervivencia total y tiempo libre de enfermedad. Se han excluido todos los artículos que dentro del manejo de las metástasis hepáticas se centran solo en un aspecto, ya sea en avances de la quimioterapia o de otras técnicas locales o locorregionales que no sean la ablación térmica.

### **2.4 EXTRACCIÓN DE DATOS**

En total se han obtenido 114 artículos. Tras la selección, se ha reducido el número de artículos incluidos a 10, seis de los cuales son revisiones y uno es un artículo de revista científica. Los otros 104 documentos no se adecuaban a los criterios de inclusión establecidos.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. DATOS GLOBALES**

En el periodo total del estudio e independientemente del tipo tumoral y del tratamiento recibido, se han dado 128 recidivas (79%): al año de seguimiento se han dado 114 recidivas (70,4%), a los 3 años 123 (75,9%) y a los 5 años 127 (78,4%).

En el mismo periodo se han dado 106 fallecimientos (65,4%): al año de seguimiento se han dado 42 fallecimientos (25,9%), a los 3 años 88 (54,3) y a los 5 años 99 (61,1%).

El estudio se ha realizado sobre 74 pacientes y se han realizado 162 ablaciones, 75 por radiofrecuencia y 87 por microondas. Del total de ablaciones 132 han sido de metástasis de cáncer colorrectal, 10 de colangiocarcinoma y 20 de metástasis de otras estirpes tumorales.

Debido al escaso número de ablaciones de colangiocarcinoma realizadas, se ha decidido juntar para el análisis este grupo con el de otras estirpes tumorales, quedando así dos grupos a analizar: metástasis colorrectal y otras estirpes tumorales.

#### **3.2. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD**

De las metástasis de cáncer colorrectal tratadas con radiofrecuencia, 20 (37%) estaban libres de enfermedad al año (**Tabla 1**); 15(27,8%) a los 3 y 5 años. Del resto de estirpes tumorales tratadas con radiofrecuencia, 5 (23,8%) estaban libres de enfermedad al año; 4(19%) a los 3 y 5 años.

De las metástasis de cáncer colorrectal tratadas con microondas 20 (25,6%) estaban libres de enfermedad al año; 17 (21,8%) a los 3 años; 13 (16,7%) a los 5 años. Del resto de estirpes tumorales tratados con microondas, 3 (33,3%) no recidivan al año, a los 3 años y a los 5 años.

**Tabla 1. Tasas de supervivencia libre de enfermedad de los diferentes tumores en función de la modalidad terapéutica utilizada al año, a los tres años y a los cinco años.**

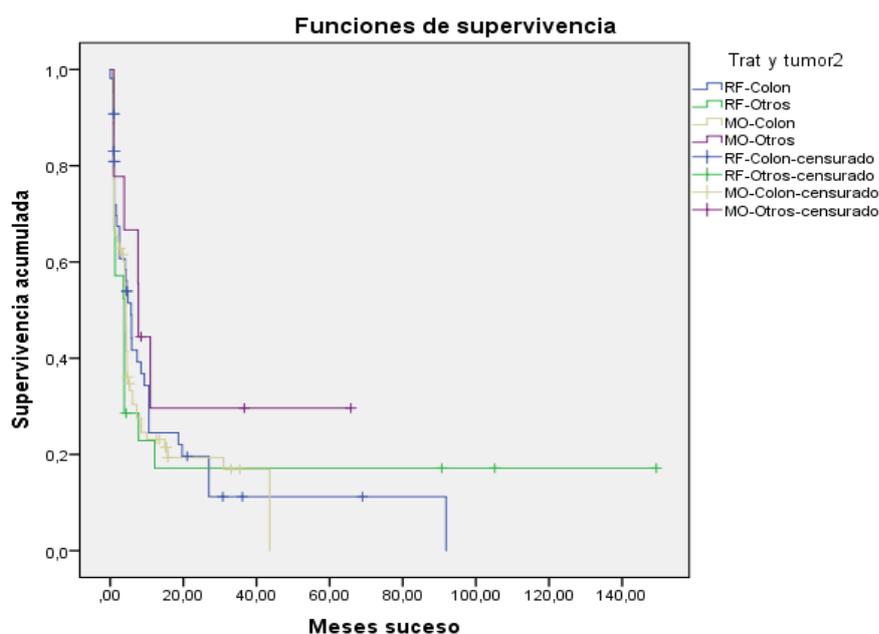
	1 año (n/ %)	3 años(n/ %)	5 años(n/ %)
RF-Colon	20(63,7%)	15(27,8%)	15 (27,8%)
RF-Otros	5 (23,8%)	4 (19%)	4 (19%)
MO- Colon	20 (25,6%)	17 (21,8%)	13 (16,7%)
MO- Otros	3 (33,3%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)
Total	48 (29,6%)	39 ( 24,1%)	35 (21,6%)
Test de Fisher	0,483	0,697	0,324

RF: Radiofrecuencia; MO: Microondas.

El test exacto de Fisher da un p-valor  $>0,05$ : 0,483, 0,697 y 0,324 al año, a los 3 y 5 años respectivamente (**Tabla 1**), por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas, por eso no se realiza el test de Bonferroni para ver si existen diferencias entre los distintos grupos.

Para la representación del periodo libre de enfermedad se ha utilizado las curvas de Kaplan Meier (**Figura 1**).

**Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para el tiempo libre de enfermedad.**



RF: Radiofrecuencia; MO: Microondas.

En la **tabla 2** se recogen los resultados respecto al periodo libre de enfermedad:

Tras el tratamiento con radiofrecuencia, el tiempo medio libre de enfermedad es de 16,67 meses en las metástasis de cáncer colorrectal; 28,28 meses en el grupo de otras estirpes tumorales.

Tras el tratamiento con microondas, el tiempo medio libre de enfermedad es de 11,2 meses en las metástasis de cáncer colorrectal; 23,46 meses en el grupo de otras estirpes tumorales.

**Tabla 2. Medias y medianas para el tiempo libre de enfermedad**

Tratamiento y tumor	Media			Mediana				
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
RF-Colon	16,668	4,413	8,019	25,317	5,717	,932	3,890	7,543
RF-Otros	28,279	12,546	3,688	52,870	3,811	,862	2,123	5,500
MO-Colon	11,190	1,872	7,521	14,859	4,238	,291	3,668	4,809
MO-Otros	23,460	9,800	4,252	42,668	7,688	,147	7,400	7,976
Global	19,460	3,867	11,882	27,039	4,238	,223	3,802	4,675

RF: Radiofrecuencia; MO: Microondas.

Con el test Log-Rank se obtiene un p-valor global de  $p=0,551$ , por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas.

### 3.3. MORTALIDAD

La supervivencia global en el grupo de pacientes con metástasis colorrectal (**Tabla 3**) y tratados con radiofrecuencia es del 70,4%, 38,9% y 18,5% al año, a los 3 y 5 años respectivamente; en el grupo con otras estirpes tumorales tratados con radiofrecuencia la supervivencia global es del 38,1% al año, a los 3 y a los 5 años. La supervivencia global en el grupo de pacientes con metástasis de cáncer colorrectal y tratados con microondas es del 83,3% al primer año y del 47,4% a los 3 y

5 años; en el grupo de otras estirpes tumorales tratados con microondas la supervivencia global al primer año es del 100% y del 88,9% a los 3 y 5 años.

**Tabla 3. Tasas de supervivencia global tras el tratamiento de los diferentes tumores en función de la modalidad terapéutica utilizada al año, a los tres años y a los cinco años.**

	<b>1 año (n/ %)</b>	<b>3 años (n/ %)</b>	<b>5 años (n/ %)</b>
<b>RF-Colon (A)</b>	38 (70,4%)	21 (38,9%) <sup>D</sup>	10(18,5%) <sup>CD</sup>
<b>RF-Otros (B)</b>	8 (38,1%) <sup>CD</sup>	8 (38,1%)	8(38,1%)
<b>MO- Colon (C)</b>	65 (83,3%) <sup>B</sup>	37 (47,4%)	37(47,4%) <sup>A</sup>
<b>MO- Otros (D)</b>	9(100%) <sup>B</sup>	8(88,9%) <sup>A</sup>	8(88,9%) <sup>A</sup>
<b>Total</b>	120 (74,1%)	74(45,7%)	63 (38,9%)
<b>Test de Fisher</b>	0,000	0,038	0,000

<sup>GRU</sup>: Indica entre qué dos grupos se dan las diferencias; RF: Radiofrecuencia; MO: Microondas.

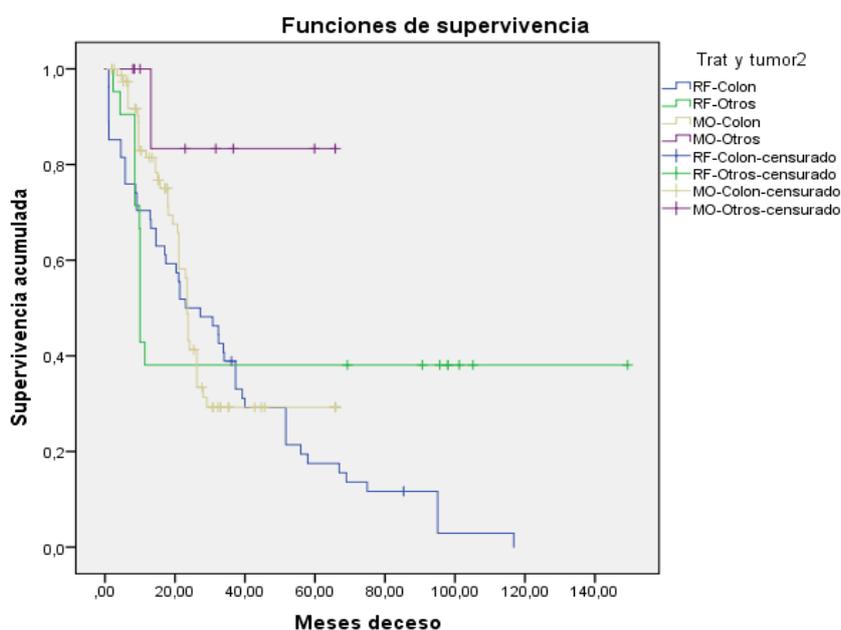
Con el test exacto de Fisher se obtiene un p-valor global <0,05 (**Tabla 3**), por eso para ver las diferencias entre grupos se utiliza el test de Bonferroni.

Entre el grupo de pacientes con metástasis de cáncer colorrectal tratado con radiofrecuencia y el tratado con microondas no existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global al primer año tras el tratamiento. Lo mismo ocurre en la supervivencia global a los 3 años. A los 5 años sin embargo sí se ven diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Entre el grupo de pacientes con otras estirpes tumorales tratado con radiofrecuencia y el tratado con microondas existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global al primer año tras el tratamiento. En cambio, a los 3 y 5 años tras el tratamiento no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Para la representación la supervivencia global se ha utilizado las curvas de Kaplan Meier (**Figura 2**).

**Figura 2.** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para la supervivencia global.



RF: Radiofrecuencia; MO: Microondas.

Tras el tratamiento con radiofrecuencia, el tiempo medio de supervivencia de los pacientes con metástasis de cáncer colorrectal es de 34,10 meses (**Tabla 4**), con una mediana de supervivencia de 23,03 meses; los pacientes con otras estirpes tumorales tratados con radiofrecuencia presentan un tiempo medio de supervivencia de 62,23 meses, con una mediana de supervivencia de 10,02 meses.

Tras el tratamiento con microondas, el tiempo medio de supervivencia de los pacientes con metástasis de cáncer colorrectal es de 32,30 meses, con una mediana de supervivencia de 23,49 meses; los pacientes con otras estirpes tumorales tratados con microondas presentan un tiempo medio de supervivencia de 57,02 meses. En este grupo no se ha podido calcular la mediana.

**Tabla 4. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia global.**

Tratamiento y tumor	Media			Mediana				
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
RF-Colon	34,103	4,338	25,600	42,606	23,031	6,961	9,387	36,675
RF-Otros	62,229	14,915	32,996	91,462	10,021	,075	9,875	10,167
MO-Colon	32,298	2,976	26,466	38,130	23,491	,397	22,712	24,269
MO-Otros	57,024	8,018	41,309	72,739	.	.	.	.
Global	44,078	4,453	35,350	52,806	23,786	1,916	20,032	27,541

RF: Radiofrecuencia; MO: Microondas.

Con el test Log-Rank se obtiene un p-valor global de  $p=0,048$ , por lo que existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 5. Comparaciones por parejas de los tiempos de supervivencia global para las distintas estirpes tumorales en función de la modalidad terapéutica.**

	Tratamiento y tumor	RF-Colon		RF-Otros		MO-Colon		MO-Otros	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	RF-Colon			3,406	,065	,173	,677	5,061	,024
	RF-Otros	3,406	,065			,379	,538	4,527	,033
	MO-Colon	,173	,677	,379	,538			3,979	,046
	MO-Otros	5,061	,024	4,527	,033	3,979	,046		

RF: Radiofrecuencia; MO: Microondas; Sig.: Significación

Se realiza una comparación por parejas (**Tabla 5**) para ver entre qué grupos se dan las diferencias. Entre el grupo de pacientes con metástasis de cáncer colorrectal tratado con radiofrecuencia y el tratado con microondas no existen diferencias estadísticamente significativas. En cambio, sí existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con otras estirpes tumorales tratado con radiofrecuencia y el tratado con microondas.

## **4. DISCUSIÓN**

### **4.1. TRATAMIENTOS ABLATIVOS EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL.**

Hoy en día el objetivo de la ablación hepática en combinación con la terapia sistémica es erradicar todas las lesiones metastásicas visibles utilizando la modalidad ablativa que más se adecúe al paciente (2). La intención de dicha ablación es más bien paliativa (2), pero debido al avance de esta tecnología y a la eficacia de las ablaciones, se plantea cada vez más el uso de la ablación como opción terapéutica (9).

La ablación térmica es particularmente efectiva en el tratamiento de tumores de tamaño pequeño a mediano. Muchas series informan intentos de tratar tumores de más de 5 cm de diámetro, incluso hasta 11 o 12 cm, pero la tasa de ablación incompleta y la tasa de recidiva para estos tumores grandes es muy alta. El punto de corte más común es de 3 cm. Sin embargo, los tumores de hasta 5 cm se pueden extirpar por completo y erradicar de manera permanente dependiendo de su posición anatómica y del protocolo de tratamiento utilizado.

Al ser técnicas mínimamente invasivas, existe un número limitado de metástasis que se pueden tratar: la mayoría de centros consideran candidatos a ablación térmica pacientes con hasta 5 tumores, pero existen algunos que se incluyen pacientes con hasta 9 (10).

Otro aspecto importante es la cercanía de los conductos biliares mayores al tumor: si éstos se encuentran a menos de 1 cm de distancia, existe el riesgo de lesión de dichos conductos. En estos casos se puede optar por proteger los conductos o por utilizar otra técnica (8,10).

La proximidad de los tumores a los grandes vasos sanguíneos se relaciona con un aumento del riesgo de recurrencia y con la necesidad de retratar debido al fenómeno de disipación de calor (10). En estos casos se recomienda utilizar mayor potencia en el caso de la ablación por radiofrecuencia o la utilización de otras modalidades ablativas como microondas, que no se ve afectado tanto por este fenómeno (10).

Es importante también tener en cuenta la proximidad de estructuras importantes vulnerables (por ejemplo, el colon). Para ello se han perfeccionado técnicas, como la hidrodissección, que permiten obtener un margen de seguridad suficiente para evitar la lesión de estructuras circundantes (10).

En la **Tabla 6** (10) se recogen los factores más importantes a tener en cuenta para la realización de la ablación térmica.

Tabla 6. Resumen de recomendaciones. Tumor y consideraciones técnicas (10).

Parámetros	Preferido	Advertencia
<b>Tamaño tumoral</b>	<3cm	Los tumores bien localizados <5 cm pueden ser adecuados para la ablación.
<b>Número de tumores</b>	1-3 óptimo, <5 preferible	6–9 máximo
<b>Localización tumoral cercana a conductos biliares</b>	Evitar el procedimiento en dichas localizaciones.	Considere el enfriamiento biliar de alto flujo a través de tubos nasobiliares u otras técnicas de oncología intervencionista no térmica.
<b>Tumor en contacto con una vía sanguínea</b>	Adecuado para la ablación con un seguimiento cuidadoso y repetir el tratamiento si es necesario.	Considere una ablación de radiofrecuencia más intensiva para compensar el enfriamiento del flujo sanguíneo, podría considerar electroporación irreversible o microondas.
<b>Tumor localizado a &lt;1 cm de una estructura vulnerable</b>	Alejar la estructura de la zona de ablación usando medidas complementarias, como la hidrodissección.	Enfoque laparoscópico si no se puede lograr una separación adecuada de forma percutánea.
<b>Enfermedad extrahepática</b>	Adecuado para la ablación hepática siempre que todos los sitios de enfermedad extrahepática sean tratados radicalmente.	No se recomienda la ablación paliativa del hígado en pacientes con enfermedad extrahepática más extenso.
<b>Recurrencia local debería ser minimizada</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alcanzar márgenes de ablación &gt; 1 cm en 3 dimensiones.</li> <li>2. Maximizar la experiencia del operador.</li> <li>3. GA debe estar disponible según sea necesario.</li> <li>4. Definición óptima del tumor.</li> <li>5. Evaluación óptima de la zona de ablación en el procedimiento.</li> </ol>	Los procedimientos de sedación consciente son una alternativa aceptable en pacientes no aptos.

### 4.1.1. Microondas o radiofrecuencia

#### 4.1.1.1. Supervivencia libre de enfermedad

Observando la tasa de supervivencia libre de enfermedad al año, a los 3 y a los 5 años tras ambos tratamientos, los resultados obtenidos indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las ablaciones realizadas por radiofrecuencia y las realizadas por microondas ( $p=0.483$ ,  $p=0.697$ ,  $p=0.324$  respectivamente).

Aunque estos resultados dan a entender que ambas técnicas son equiparables, sería interesante realizar un ensayo clínico donde se puedan separar a los pacientes en función del tamaño tumoral: por un lado, pacientes con un tamaño tumoral  $<3$  cm y por otro lado, pacientes con un tamaño tumoral mayor. Esto es interesante por las características físicas de las microondas, que permite una mayor aplicación de calor a un mayor volumen tumoral (1,3,5-7,11,12).

Además del tamaño tumoral otro aspecto importante a analizar es la localización tumoral, porque las microondas se ven afectadas en menor medida por el efecto de disipación de calor que producen los grandes vasos, pero actualmente no se ha visto que haya una reducción significativa de las recidivas de aquellos tumores cercanos a vasos de gran calibre en comparación con la radiofrecuencia (5-7).

Yang B. et al. (13) compara la ablación por radiofrecuencia con la ablación por microondas y tiene una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años tras ablación por radiofrecuencia y por microondas de 41% y 39% respectivamente con un p-valor de  $p=0.557$ , siendo por tanto la supervivencia libre de enfermedad por ambas técnicas similares. Si bien no existen diferencias según la modalidad utilizada, se observan diferencias estadísticamente significativas en función del tamaño tumoral, observándose una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años tras el tratamiento de 46% si el tumor es igual o menor a 2cm y de 31% si es mayor de 2cm ( $p$ -valor de  $p=0,039$ ). El estadio tumoral presenta también diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, obteniéndose una tasa de 47% en estadios I-II y del 29 en estadios III y IV ( $p$ -valor de  $p=0,049$ ).

Yang B. et al (13) selecciona los pacientes intervenidos para la ablación porque no son candidatos a cirugía por el alto riesgo quirúrgico. No especifica el estado funcional ni las comorbilidades de los pacientes seleccionados, aunque indica que los pacientes a tratar no presentan cirrosis.

El estudio realizado por Poulou LS. et al (14) presenta una mediana de tiempo libre de enfermedad de 19,4 meses tras tratamiento con radiofrecuencia. Los resultados obtenidos en el estudio realizado en Basurto dan mediana de tiempo libre de enfermedad de 5,7 meses. Esta diferencia puede ser por los criterios utilizados por Poulou LS. et al que incluye en el estudio únicamente pacientes con un ECOG igual o menor a 2, con un máximo de 5 metástasis hepáticas y de un tamaño máximo de 5 cm. En este estudio ningún paciente ha sobrevivido hasta los 5 años, por lo tanto, no se puede comparar la tasa de supervivencia libre de enfermedad.

Kim KH et al (12) realiza el análisis de supervivencia libre de enfermedad en función del número y tamaño de los tumores hepáticos tratados con radiofrecuencia: la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con una sola metástasis menor de 3 cm es de 33,6%; los que tienen una sola metástasis mayor de 3 cm 23,1% y aquellos que presentan 2 o más metástasis 6,4%.

#### 4.1.1.2. Supervivencia global

En cuanto a la supervivencia global se refiere, en el estudio realizado no se ven diferencias estadísticamente significativas al año y a los 3 años tras el tratamiento. En cuanto a la supervivencia global a los 5 años se ve diferencias significativas entre aquellos pacientes tratados con radiofrecuencia (18,5%) y los tratados con microondas (47,7%) con una mayor supervivencia de los pacientes tratados con microondas (p-valor de  $p=0,000$ ).

Según Yang B. et al (13) no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global a los 5 años, observándose una tasa de supervivencia de 56% y 58% para el tratamiento por radiofrecuencia y microondas respectivamente, con un p-valor de  $p=0,498$ . Pero se ve que existen diferencias entre los pacientes que presentan un periodo libre de enfermedad mayor de 24 meses y los que no (p-valor de  $p=0,036$ ). El presentar estadios y tamaños tumorales distintos no influyen en la supervivencia global de los pacientes.

Según Kim KH. et al (12), se ve como la supervivencia global a los 5 años varía en función del tamaño: pacientes con un único tumor menor de 3 cm 51,1%. En caso de tener múltiples metástasis

la tasa de supervivencia global disminuye a 14,3%. En el estudio realizado no se ha analizado la supervivencia en función del tamaño y del número de metástasis.

Por lo tanto, según los estudios presentados aquellos pacientes con un único tumor menor de 2-3 cm tienen una mayor supervivencia libre de enfermedad a 5 años, aunque en el estudio realizado no se puede valorar porque no se ha analizado en función del tamaño. Tampoco se ha llegado a ver diferencias en función de la modalidad terapéutica utilizada. Sería interesante realizar un ensayo clínico en donde se pudiera valorar la supervivencia en función del tamaño, y además ver si los microondas, dada su capacidad de dar calor a un mayor volumen tumoral, son realmente más eficaces a la hora de tratar tumores mayores de 3 cm.

#### **4.2. ABLACIÓN TÉRMICA O RESECCIÓN QUIRÚRGICA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL**

Hoy en día la resección hepática es, siempre que sea posible, la primera opción terapéutica para el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (2, 9, 10, 15).

En el meta-análisis de 20 artículos realizado por van Amerongen MJ. et al (9), aquellos pacientes tratados con cirugía presentan una supervivencia global a los 5 años mayor que el grupo tratado con radiofrecuencia (OR=2,35 e IC95%= 1,49-3,69 con un p-valor de p=0,0018). Lo mismo ocurre con la supervivencia libre de enfermedad, el grupo de pacientes tratados con cirugía presenta una mayor supervivencia (OR= 2,20 e IC95%= 1,28-3,79 con un p-valor de p=0,005). Aunque los datos muestren unos resultados a favor de la cirugía, hay que tener en cuenta que los pacientes de cada grupo provienen de poblaciones distintas: los pacientes tratados con radiofrecuencia son aquellos que, por comorbilidades, por la localización de las metástasis o por afectación extrahepática, no son candidatos a cirugía. Es decir, los pacientes que son tratados con radiofrecuencia presentan una enfermedad más avanzada y por lo tanto un peor pronóstico de base que el grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente.

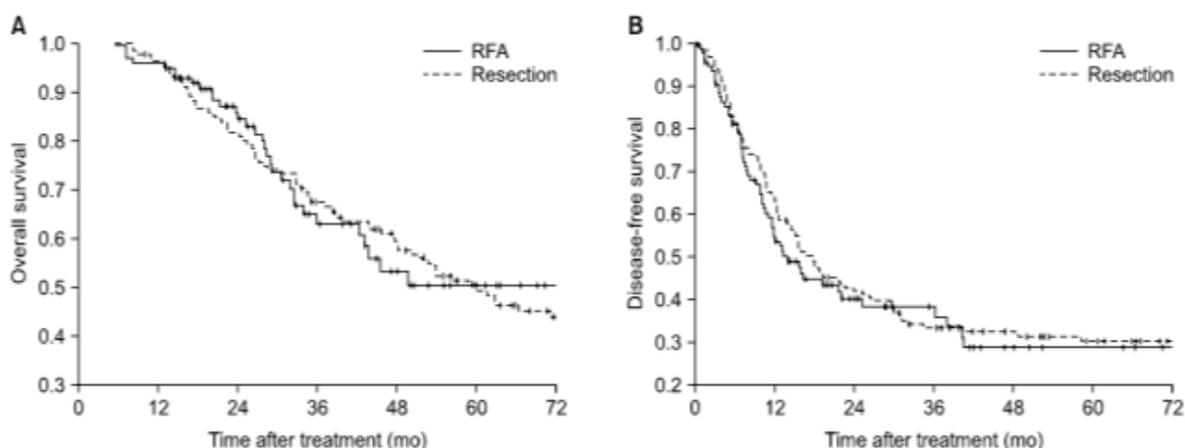
Según Gilliams A. et al (10), la media de la supervivencia global a los 3 años es del 50% en los pacientes tratados con radiofrecuencia y del 31% a los 5 años en los estudios analizados, ascendiendo hasta 51% si los pacientes son candidatos a cirugía, pero tratados de primera línea con radiofrecuencia. Gilliams A. et al (10) asegura que la radiofrecuencia llegará a ser una

alternativa a la cirugía como primera línea de tratamiento, para ello muestra estudios retrospectivos donde pacientes con metástasis igual o menores de 3 cm presentan una supervivencia global a los 5 años comparable a los pacientes tratados con cirugía, 55% y 56% respectivamente. Aun así, son necesarios estudios aleatorizados prospectivos para demostrarlo.

En el estudio realizado, los pacientes tratados con radiofrecuencia presentan una supervivencia global a los 3 años del 38,9% y del 18,5% a los 5 años. En cambio, los pacientes tratados con microondas presentan una supervivencia global a los 3 y a los 5 años del 47,4%.

Según Kim KH. et al (12), los pacientes con una única metástasis menor de 3 cm tratados con radiofrecuencia no presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con respecto la cirugía (un p-valor de  $p=0,96$  y  $p=0,98$  respectivamente). Específicamente el grupo tratado con radiofrecuencia cuenta con una supervivencia global a los 5 años de 51,1% y libre de enfermedad de 33,6%, mientras que el grupo tratado con cirugía de 51,2% y 31,6% respectivamente (ver **Figura 3**).

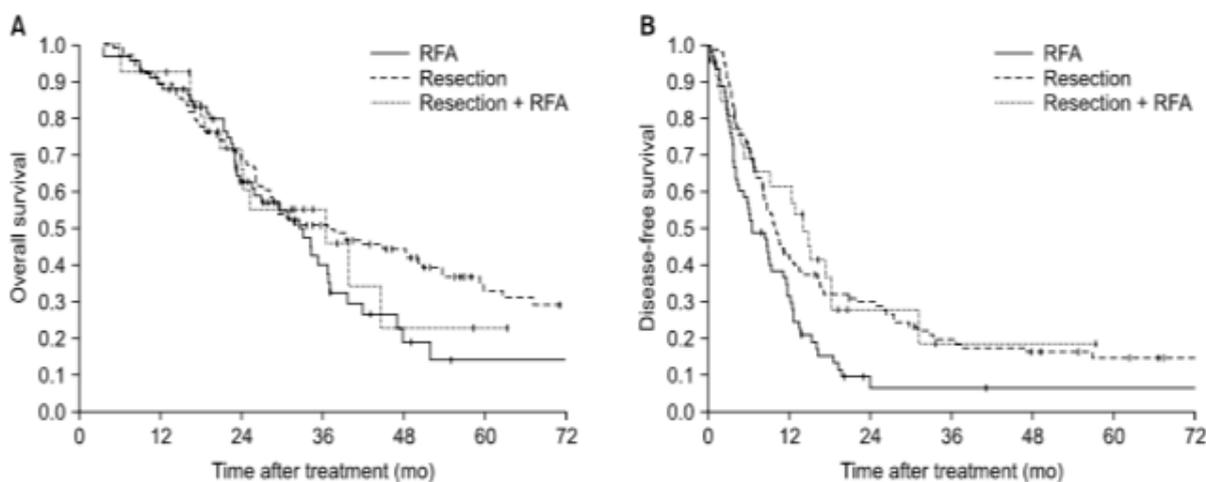
**Figura 3. Supervivencia de pacientes con metástasis únicas de cáncer colorrectal <3cm tratados con radiofrecuencia y resección (12).** (A) supervivencia global ( $P=0,962$ ). (B) Periodo libre de enfermedad ( $P=0,980$ ).



Los pacientes con una única metástasis mayor de 3cm y tratados con radiofrecuencia presentan, en cambio, una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años menor que los que son tratados con cirugía (23,1% y 36,6% respectivamente, con un p-valor de  $p=0,01$ ). La supervivencia global en este subgrupo de pacientes no es estadísticamente significativa (12).

En la **Figura 4** se puede ver que los pacientes con múltiples metástasis, al igual que los pacientes con metástasis única mayor de 3cm, presentan una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años menor que los pacientes tratados con cirugía (14,3% y 34,6% respectivamente, con un p-valor de  $p=0,037$ ). No existen diferencias significativas en la supervivencia global (12).

**Figura 4. Supervivencia de pacientes con metástasis múltiples de cáncer colorrectal tratados con radiofrecuencia, resección y terapia combinada (12).** (A) supervivencia global ( $P=0,330$ ). (B) Periodo libre de enfermedad ( $P=0,037$ ).



Gilliams A. et al (10) y Kim KH. et al (12) coinciden en que pacientes que presentan metástasis únicas y de un tamaño menor de 3cm tienen una supervivencia equiparable si son tratados con radiofrecuencia o con cirugía. Esto junto con las menores estancias hospitalarias (9,10,12) la menor agresividad y una menor tasa de complicaciones (9,10,12) que presentan las ablaciones, hablan a favor de las técnicas ablativas como alternativa de primera línea a la resección.

Estos estudios, todos ellos retrospectivos, no analizan ambas técnicas en poblaciones comparables, ya que los pacientes tratados con ablación térmica se encuentran en una situación más desfavorable, ya sea porque presentan comorbilidades que condicionan un alto riesgo quirúrgico, porque la localización o el tamaño tumoral impide la cirugía o porque presentan enfermedad extrahepática. Todas estas condiciones suponen un peor pronóstico y por lo tanto es lógico que los resultados sean favorables a la cirugía. Para poder ver si la ablación térmica es realmente una alternativa de primera línea, son necesarios estudios aleatorizados prospectivos que analicen la

supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en función del tamaño y número de las metástasis.

### **4.3. TRATAMIENTO ABLATIVO EN PACIENTES CON TUMORES HEPÁTICOS DE OTRAS ESTIRPES**

En el estudio realizado los pacientes con metástasis de otras estirpes tumorales no presentan diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia libre de enfermedad si son tratados con radiofrecuencia o con microondas. En cambio, al año de recibir el tratamiento, los pacientes tratados con microondas presentan una tasa de supervivencia global mayor que aquellos tratados con radiofrecuencia (100% y 38,1% respectivamente, con un p-valor de  $p < 0,001$ ). Esta diferencia desaparece a los 5 años tras el tratamiento.

El número de pacientes es bajo: en total son 30 ablaciones realizadas, de los cuáles 21 han sido con radiofrecuencia y 9 con microondas. Además de la escasez de tumores, en este grupo hay distintas estirpes (1 linfoma, 1 metástasis de melanoma, 2 metástasis de páncreas, 2 metástasis de cáncer de estómago, 5 metástasis de vejiga, 1 metástasis de pulmón, 1 metástasis de mama, 7 metástasis de cáncer neuroendocrino y 10 metástasis de colangiocarcinoma). Esta variabilidad no permite sacar conclusiones para ver qué técnica ablativa es mejor para cada tipo tumoral en aquellos tumores hepáticos no primarios y que no son de cáncer colorrectal. Aun así, en términos generales en el estudio se ve que las ablaciones con microondas tienen mejores resultados, si bien el número de ablaciones realizadas con esta modalidad es bajo.

Yu J. et al (15) realizan un estudio donde analizan 653 metástasis hepáticas que se tratan con microondas. En este estudio existe también una gran variabilidad de estirpes tumorales: 387 metástasis de tumores gastrointestinales, 47 de mama, 44 de cáncer de pulmón, 37 de colangiocarcinoma extrahepático, 26 de ovario y 74 catalogados como otras metástasis). En vez de utilizar la tasa de supervivencia libre de enfermedad utilizan la tasa de recidiva. Al igual que con las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, Yu J. et al (15) llegan a la conclusión que tumores por debajo de los 3cm presentan una menor tasa de recidiva que tumores de mayor tamaño (p-valor de  $p = 0,001$ ).

## 5. CONCLUSIONES

Los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tratados con microondas presentan una supervivencia global a los 5 años mayor respecto a los pacientes que son tratados con radiofrecuencia. En cuanto al periodo libre de enfermedad, no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

La supervivencia global a los 5 años de los pacientes con metástasis de cáncer colorrectal tratados con radiofrecuencia es menor respecto a la supervivencia global a los 5 años recogida en la actualidad de los pacientes tratados con cirugía. Sin embargo, los pacientes tratados con microondas en el estudio muestran una supervivencia global parecida a la recogida en la actualidad de los pacientes tratados con cirugía. Hay que considerar que los pacientes que son tratados con ambas técnicas ablativas han sido descartados como candidatos para la cirugía.

Los pacientes con otras estirpes tumorales que han sido tratados con microondas presentan una mayor supervivencia global al año de recibir el tratamiento que los pacientes tratados con radiofrecuencia, pero no presentan diferencias significativas de supervivencia global a los 3 y 5 años tras el tratamiento.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Shamimi-Noori S, Gonsalves CF, Shaw CM. Metastatic Liver Disease: Indications for Locoregional Therapy and Supporting Data. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(2):145-66.

2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422.

3. Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B. The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol* [Internet]. 2017;72(8):617-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.05.016>

4. Fiorentini G, Sarti D, Aliberti C, Carandina R, Mambrini A, Guadagni S. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2017;8(3):190. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v8/i3/190.htm>

5. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *RadioGraphics* [Internet]. 2014;34(5):1344-62. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.345140054>

6. Petre EN, Sofocleous C. Thermal ablation in the management of colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease. *Visc Med*. 2017;33(1):62-8.

7. Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional Oncologic Approaches to Liver Metastases. *Radiology* [Internet]. 2013;266(2):407-30. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12112544>

8. Sofocleous CT, Sideras P, Petre EN. How we do it - A practical approach to hepatic metastases ablation techniques. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2013;16(4):219-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2013.08.005>

9.van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, Fütterer JJ, de Wilt JHW. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases – a meta-analysis. *Hpb* [Internet]. 2017;19(9):749-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.011>

10.Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3438-54.

11.Lencioni R, De Baere T, Martin RC, Nutting CW, Narayanan G. Image-guided ablation of malignant liver tumors: Recommendations for clinical validation of novel thermal and non-thermal technologies - A western perspective. *Liver Cancer*. 2015;4(4):208-14.

12.Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011;81(1):25-34.

13.Yang B, Li Y. A comparative study of laparoscopic microwave ablation with laparoscopic radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis. *J BUON* [Internet]. 2017;22(3):667-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28730772>

14.Poulou LS, Thanos L, Ziakas PD, Merikas E, Achimastos A, Gennatas C, et al. Thermal ablation may improve outcomes in patients with colorectal liver metastasis: a case-control study. *J BUON* [Internet]. 2017;22(3):673-8. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=28730773>

<http://nt2yt7px7u.search.serialssolutions.com/?sid=OVID:Ovid+MEDLINE%28R%29+In-Process+%26+Other+Non-Indexed+Citations+%3CDecember+05%2C+2017%3E&genre=article&id=pmid:28>

15. Yu J, Liang P, Yu XL, Cheng ZG, Han ZY, Mu MJ, et al. Local tumour progression after ultrasound-guided microwave ablation of liver malignancies: risk factors analysis of 2529 tumours. *Eur Radiol.* 2015;25(4):1119-26.