

## Técnicas intersticiales para la destrucción de tumores hepáticos

Cristina Erce<sup>a</sup>, Rowan W. Parks<sup>b</sup> y Daniel Casanova<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Santa María de la Asunción. Tolosa.

<sup>b</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.

<sup>c</sup>Departamento de Cirugía. The Royal Infirmary of Edinburgh. Universidad de Edimburgo.

### Resumen

El mejor tratamiento para los tumores primarios y metastásicos del hígado es la resección quirúrgica, pero esto es factible sólo en una pequeña parte de los pacientes. En los últimos años se han desarrollado otros tratamientos y los pacientes inoperables pueden ser sometidos a técnicas ablativas que pueden erradicar el tumor, disminuyendo al mínimo la pérdida de tejido hepático funcional que es inevitable con la resección convencional. La aplicación de frío, mediante criocirugía, y la aplicación de calor, mediante radiofrecuencia, microondas o láser permiten el control local del tumor y a veces prolongar la supervivencia. Hemos revisado las indicaciones, técnica, complicaciones y resultados de estas prometedoras técnicas ablativas.

**Palabras clave:** Tumores hepáticos. Criodestrucción. Radiofrecuencia. Microondas. Láser.

### Introducción

El carcinoma hepatocelular es una de las neoplasias malignas más frecuentes, sobre todo en Asia y África, con una incidencia mundial anual estimada en al menos 1.000.000 de nuevos casos al año. El tratamiento óptimo para el carcinoma hepatocelular es la escisión quirúrgica con intención curativa. Por desgracia, sólo el 5-15% de los pacientes recientemente diagnosticados de carcinoma hepatocelular podrá ser sometido a una resección potencialmente curativa o a un trasplante hepático. Los pacientes no pueden ser sometidos a resección si hay enfermedad multifocal, si se considera que la reserva funcional hepática es insuficiente o si la proximidad del tumor a estructuras vasculares o biliares impide conseguir márgenes suficientes como para ser considerada una resección curativa. Como no hay otras opciones adecuadas de trata-

### INTERSTITIAL TECHNIQUES FOR THE DESTRUCTION OF LIVER TUMORS

The best treatment for primary and metastatic tumors of the liver is surgical resection but this is feasible in only a minority of patients. In recent years, new treatments have been developed, and patients with inoperable tumors can be treated with ablative techniques that can destroy the tumor, minimizing the amount of functional liver tissue destroyed, which is inevitable with conventional surgical resection. The use of cold, with cryoablation, and the use of heat, with radiofrequency, microwaves, and laser allows focal control and sometimes prolongs survival. We review the indications, technique, complications, and results of these promising ablative methods.

**Key words:** Hepatic tumors. Cryodestruction. Radiofrequency. Microwaves. Laser.

miento que puedan curar la enfermedad, la mayor parte de los pacientes (hasta el 94%) muere por su enfermedad. En los últimos 10 años, la introducción de programas de cribado ha resultado en un aumento relativo del número de pacientes con enfermedad resecable. Sin embargo, el número absoluto de pacientes también ha aumentado<sup>1</sup>.

El carcinoma metastásico comprende el grupo mayor de tumores malignos que afectan al hígado. Las metástasis hepáticas se diagnostican en el 15-20% de los pacientes en el momento del diagnóstico de carcinoma colorrectal, y otro 25% de los pacientes desarrollará metástasis hepáticas tras la resección del tumor primario<sup>2</sup>. La supervivencia media de los pacientes con metástasis colorrectales no tratadas es menos de un año. Sin embargo, la resección hepática en pacientes seleccionados con metástasis procedentes de carcinoma colorrectal puede conseguir índices de supervivencia a los 5 años del 25-50% y hasta la cura en algunos pacientes<sup>3,4</sup>. Aun así, sólo el 25% de los pacientes con metástasis de origen colorrectal puede ser sometido a una resección hepática<sup>5</sup>.

Varias técnicas mínimamente invasivas se muestran como prometedoras en el tratamiento de los pacientes con neoplasias primarias y secundarias no resecables del hígado. Incluyen métodos de congelación, calen-

Correspondencia: Dra. Cristina Erce.

Servicio de Cirugía General. Hospital Santa María de la Asunción.  
Ctra. de Izaskun, s/n. 20400 Tolosa. Guipúzcoa.

Correo electrónico: cristina\_erce@yahoo.es

Aceptado para su publicación en abril de 2002.

miento, o destrucción química de tumores hepáticos. En este artículo se revisan las indicaciones actuales, los métodos y resultados de estas técnicas intersticiales para el tratamiento de tumores hepáticos.

## Crioterapia

La crioterapia es el uso de bajas temperaturas para conseguir la destrucción celular. Hay evidencia de su uso en épocas tan tempranas como el año 2500 a. J.C.<sup>6</sup>, pero en tiempos modernos fue Cooper quien propuso por primera vez su empleo para tratar tumores hepáticos en 1963<sup>7</sup>. Durante los 20 años siguientes se describió el tratamiento crioquirúrgico de tumores en varios lugares, como el recto, cerebro<sup>7</sup>, piel<sup>8</sup>, pulmón<sup>9</sup>, cavidad oral<sup>8,10</sup>, próstata<sup>10</sup>, útero<sup>11</sup> y páncreas.

La falta de un método adecuado para controlar el proceso de congelación y la dificultad para proteger los órganos vecinos del daño han limitado su uso generalizado. De todas maneras, la introducción de la ecografía intraoperatoria<sup>12</sup> y criosondas mejor aisladas<sup>13</sup> ha aumentado las aplicaciones potenciales de esta técnica.

### Efectos biológicos de la congelación

El daño que ocasiona la congelación es sobre todo causado por la formación de cristales de hielo. La velocidad de congelación determina dónde se desarrollan los cristales de hielo y, por tanto, el mecanismo de muerte celular. Si el proceso de congelación se hace despacio, el hielo se forma sobre todo en el espacio extracelular<sup>14</sup>, induciendo la salida de líquido al espacio extracelular, contracción<sup>15</sup> y, en último término, la muerte por aumento de la concentración iónica intracelular<sup>16</sup>. Si el proceso de congelación se efectúa rápidamente, se desarrollan cristales intracelulares<sup>14</sup>, y éstos tienen un efecto mecánico sobre las membranas celulares y las organelas intracelulares<sup>17</sup>, resultando en el daño y muerte celular.

La isquemia celular también está implicada en el mecanismo de daño celular durante la criodestrucción. El proceso de congelación conduce a la desnaturalización de los complejos lípido-proteína y resulta también en daños en la microcirculación. El flujo sanguíneo aumenta durante el calentamiento y, puesto que las membranas celulares están dañadas, hay un depósito de trombos de fibrina y plaquetas, con la isquemia secundaria resultante.

### Congelación del tejido hepático normal.

Los hepatocitos sanos son muy sensibles al frío. Tras el calentamiento, el hígado queda más oscuro, blando y macroscópicamente cubierto de petequias rojas<sup>18</sup>. Microscópicamente, los sinusoides hepáticos están congestivos, y tanto los hepatocitos como las células del tejido conectivo sufren necrosis coagulativa. Las células presentan núcleos picnóticos con citoplasma granular y se desdibujan los límites celulares. Hay una reducción del número de gránulos de glucógeno y las mitocondrias degeneran y desaparecen. Durante las siguientes 12 h aparece un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares y monocitos, y a las 48-72 h, un infiltrado de macrófagos y fibroblastos rodea la lesión.

Tras tres días, la lesión está necrótica y se encuentra separada del tejido no tratado por una zona de transición de 1-2 mm, con tejido de granulación de color rojo brillante. Una criolesión se comporta como un infarto estéril y queda blando, amarillento y encapsulado por tejido fibroso que se contrae en 6 semanas<sup>19</sup>.

Los vasos sanguíneos soportan muy bien la congelación. Si el flujo sanguíneo no se interrumpe, es difícil congelar completamente el vaso sanguíneo, ya que la sangre actúa como un calentador, disminuyendo el enfriamiento. Incluso si el vaso se ocluye mecánicamente, el flujo sanguíneo se restaura en la fase de calentamiento. El daño puede ser más aparente microscópicamente, con engrosamiento intimal y proliferación subintimal de tejido fibroso en la túnica media, y desorganización de las fibras elásticas y el músculo liso<sup>20,21</sup>. Aunque desvitalizada, la trama de colágeno permite a los vasos actuar como conductos hasta que tiene lugar la reparación. Es raro que haya secuelas tardías, como estenosis o aneurismas.

Los conductos biliares no toleran la congelación tan bien como los vasos sanguíneos. Hay pérdida del tapiz epitelial y estenosis de la luz ductal debida a una intensa reacción inflamatoria. Esto puede dar lugar a la formación de estenosis tardías permanentes, y por tanto debe evitarse la crioterapia en la zona hiliar<sup>22</sup>.

**Congelación de tejido tumoral.** El tejido tumoral parece más resistente a la criodestrucción que el tejido hepático normal, ya que los cambios histológicos necesitan más tiempo para tener lugar. Además, la línea de demarcación entre el tejido congelado y el no congelado es menos clara en el tejido tumoral que en el tejido hepático normal, con células tumorales alteradas pero viables en el borde<sup>23</sup>. Los tumores pueden variar en su sensibilidad a la congelación, ya que los carcinomas hepatocelulares son más difíciles de destruir por esta técnica que las metástasis de carcinoma colorrectal<sup>24</sup>.

### Factores que provocan destrucción celular máxima

Neel et al han apuntado 4 factores que resultan en la máxima destrucción celular<sup>25,26</sup>.

– *Mayor superficie de la punta de criosonda.* Se administra más frío cuando el contacto entre el tumor y la punta de la sonda es mayor.

– *Baja temperatura de la punta.* Con las sondas modernas, la temperatura de la punta debería acercarse a -196 °C. Sin embargo, la temperatura dentro del tumor no es uniforme y es proporcional a la distancia a la punta de la sonda. En el hígado humano, el gradiente de temperatura es aproximadamente 10 °C/mm y esto limita la técnica a tumores menores de 5 cm de diámetro.

– *Ciclo congelación-descongelación.* Los ciclos de congelación-descongelación dobles son más eficaces en la destrucción de células tumorales tanto *in vitro*<sup>27</sup> como *in vivo*<sup>15</sup>. La congelación repetitiva puede ser más destructiva porque un aumento de la conductancia durante el ciclo inicial hace que los ciclos siguientes sean más eficaces<sup>15</sup>, o por el crecimiento rápido de los cristales intracelulares durante la congelación del agua que ha entrado en la célula durante la descongelación. La congelación rápida, del orden de 30 °C/min, seguida de una descongelación completa lenta (5 °C/min) es la combinación

más letal<sup>28</sup>. Se desconoce el número de ciclos de congelación-descongelación requeridos para asegurar la destrucción completa del tumor. Los ciclos dobles están asociados con un mayor aumento de la concentración de transaminasas y una mayor plaquetopenia en el período postoperatorio temprano<sup>29</sup>, y en los que se han utilizado en los pacientes que desarrollan un crioshock<sup>30,31</sup>. La mayoría de los autores recomienda un ciclo de congelación-descongelación doble parcial, que consiste en un ciclo completo de congelación, seguido de descongelación de un margen externo de 1-2 cm y después una nueva congelación. Esto causa necrosis vascular en el margen externo del tejido que priva de flujo sanguíneo a la parte central y resulta en necrosis del tumor completo.

– *Oclusión del flujo hepático.* Estudios en ratas han demostrado efectos beneficiosos si se ocluye el flujo sanguíneo al hígado durante la congelación<sup>32</sup>. Neel et al hallaron un grado de necrosis 4 veces mayor en el hígado de primate utilizando congelaciones repetitivas en presencia de una maniobra de Pringle<sup>26</sup>.

#### Indicaciones para la criodestrucción hepática

La mayor experiencia de criodestrucción hepática se da en el tratamiento del carcinoma hepatocelular y metástasis hepáticas de origen colorrectal o neuroendocrino. En general, la criodestrucción hepática se indica a pacientes sin enfermedad extrahepática que presentan:

– Neoplasia hepática no resecable por: a) depósitos tumorales bilobares múltiples, y b) proximidad del tumor a estructuras vasculares intrahepáticas mayores, donde la criodestrucción puede destruir por completo el tumor sin lesionar el vaso sanguíneo.

– Neoplasia hepática resecable pero con: a) cirrosis hepática que impide la resección por alto riesgo de función hepática residual inadecuada, y b) mala condición general que impida una resección hepática mayor.

– La criodestrucción hepática puede también utilizarse como terapia adyuvante tras la resección hepática si: a) hay menos de 1 cm de margen de hígado sano alrededor de la lesión resecada. En estos casos, la criodestrucción puede aplicarse al margen de la resección con una sonda plana para reducir el riesgo de recidiva local, y b) hay enfermedad bilobar: se puede realizar una resección lobar de la lesión predominante y aplicar la criodestrucción a los tumores restantes en el otro lóbulo, permitiendo terapia completa y dejando una función hepática residual adecuada.

El número y tamaño de las lesiones son criterios importantes para la criodestrucción. La mayoría de los cirujanos no congela más de 5 lesiones, aunque algunos centros tratan hasta 12<sup>30</sup> o incluso 30<sup>33</sup>. Si bien pueden destruirse tumores de hasta 10 cm usando sondas múltiples, las lesiones menores de 5 cm pueden tratarse con más seguridad. Ya que se requieren 20-40 min para congelar cada lesión hepática, la criodestrucción también se limita por el tiempo que es razonable para el procedimiento.

#### Metodología de la criocirugía

**Técnica.** El procedimiento se realiza en cirugía abierta bajo anestesia general. Se puede utilizar una incisión

media supraumbilical, subcostal derecha o subcostal bilateral. El hígado se moviliza y se explora la cavidad abdominal exhaustivamente para excluir la presencia de enfermedad extrahepática<sup>34</sup>. Se determinan el número y la localización de los tumores utilizando ecografía intraoperatoria, y se visualiza la relación de los tumores con las estructuras vasculares y biliares mayores. La ecografía intraoperatoria también se emplea para guiar la sonda al centro del tumor y monitorizar el proceso de congelación.

Las lesiones superficiales pequeñas pueden tratarse con una sonda plana aplicada a la superficie del tumor<sup>34</sup>. Para lesiones intraparenquimatosas, se utiliza la técnica de Seldinger. Se sitúa una aguja ecogénica con una guía en "J" en el centro del tumor utilizando la ecografía. Se retira la aguja y se colocan un dilatador y una cánula dentro del tumor utilizando la guía metálica. La posición correcta de la cánula se confirma y se retiran la guía y el dilatador. Se inserta entonces la criosonda a través de la cánula bajo control ecográfico<sup>35,36</sup>. Deben evitarse las estructuras vasculares mayores cuando se planea la ruta para la inserción de la sonda, aunque esto implique atravesar más parénquima hepático.

El nitrógeno líquido pasa entonces a través de la sonda, que se mantiene tan firmemente como sea posible, ya que el giro de la sonda puede quebrar la superficie hepática congelada y ser una causa importante de hemorragia al descongelar. La interfase entre el hígado congelado y el descongelado debe extenderse al menos 1 cm más allá del margen tumoral en las tres dimensiones para asegurar la destrucción adecuada del tumor<sup>37</sup>. Despues de congelar, se permite la descongelación pasiva, interrumpiendo el flujo de nitrógeno, pero dejando la sonda *in situ*. Tras el último ciclo, se deja calentar la criosonda antes de retirarla para evitar traumatismos innecesarios. La criosonda también puede calentarse permitiendo la circulación de gas nitrógeno caliente<sup>38</sup>. La hemorragia se controla con presión directa o el trayecto puede rellenarse con material hemostático. Se coloca un drenaje para monitorizar el escape de sangre o bilis.

**Control de la técnica.** El aspecto ultrasonográfico es muy característico y permite un control preciso del volumen de tejido destruido<sup>39</sup>. La bola de hielo aparece como un área hipoeocoica con un margen hipereocoico que se corresponde con precisión con la interfase entre el tejido congelado y el no congelado<sup>36</sup>. La imagen radiológica se correlaciona con el tamaño de la lesión<sup>39,40</sup>. La criodestrucción de superficie debe evaluarse a través de parénquima sano, para que el tejido hepático no congelado actúe como una ventana acústica<sup>40</sup>. Algunos autores recomiendan el uso de termómetros para monitorizar la temperatura en el margen tumoral<sup>41</sup>.

La criodestrucción también puede monitorizarse utilizando otras técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), aunque están todavía en una fase experimental. En un estudio reciente, debido al mejor contraste hielo/tejido, las imágenes en fase T1 de la RM eran superiores a la TC o la ecografía para monitorizar la crioterapia intersticial<sup>42</sup>. La RM también puede controlar el gradiente de temperatura dentro de la bola de hielo<sup>43</sup>.

**Cuidados perioperatorios.** El riesgo de fallo renal por lisis tumoral puede reducirse con un cuidadoso manejo

perioperatorio de líquidos. Los pacientes deben recibir fluidos para mantener una salida de orina de al menos 50 ml/h. Se puede administrar bicarbonato sódico para alcalinizar la orina, o manitol, en pacientes con grandes volúmenes de tumor para prevenir la necrosis tubular aguda secundaria a mioglobinuria<sup>35,44</sup>. Algunos investigadores también abogan por la colocación endoscópica preoperatoria de un tutor biliar con objeto de prevenir las fistulas biliares tras la criodestrucción, pero esto no es necesario si se evitan el hilio principal y los pedículos portales mayores<sup>45</sup>. En la inducción anestésica y durante los 5 días posteriores se administran antibióticos frente a gérmenes aerobios y anaerobios.

**Seguimiento.** Se recomienda la TC con contraste para el seguimiento. El aspecto normal tras la criodestrucción es una lesión redondeada o en forma de lágrima, con los bordes bien definidos, que no capta contraste y se extiende hasta la superficie hepática. La lesión normalmente se contrae en tamaño en un período de varias semanas y las lesiones pequeñas desaparecen completamente. Durante las dos primeras semanas, los trayectos de las sondas pueden ser visibles y pueden verse pequeñas burbujas de gas distribuidas irregularmente por toda el área congelada. Estas burbujas desaparecen habitualmente tras varias semanas. Cuando se usa la TC helicoidal, se identifican focos hiperatenuados compatibles con hemorragias en el 93% de los pacientes y se visualiza un rodeté periférico hipercontrastado en el 54% de las lesiones<sup>46</sup>. La apariencia normal poscrioterapia es similar al aspecto de un infarto hepático o un absceso, y por tanto es difícil el diagnóstico de las complicaciones<sup>47</sup>. La destrucción del tumor se considera incompleta si la criolesión no es mayor que el tumor o lo incluye completamente. Debe considerarse recidiva tumoral si las lesiones persisten o presentan atenuación creciente o aumento de tamaño<sup>47</sup>.

Otras modalidades de imagen como la emisión de positrones (PET) después de inyección de <sup>18</sup>F-FDG (fluorodeoxiglucosa) o la RM funcional son métodos aún más sensibles para evaluar los resultados del tratamiento<sup>45</sup>.

### Complicaciones

**Complicaciones intraoperatorias.** No se han descrito muertes intraoperatorias en relación con la crioterapia. Las complicaciones intraoperatorias son raras y proporcionales a la cantidad de tejido congelado<sup>31</sup>. Las complicaciones incluyen:

**Hipotermia.** Se han descrito temperaturas corporales tan bajas<sup>48</sup> como 33,7 °C. Esta complicación puede prevenirse con la infusión intravenosa de líquidos templados.

**Arritmias cardíacas.** En modelos experimentales se han inducido arritmias intraoperatorias graves. Ha aparecido taquicardia ventricular en relación con hiperpotasemia durante el proceso de descongelación cuando se ocluye la vena cava inferior durante la crioterapia<sup>13,49</sup>. En humanos, las arritmias cardíacas se han presentado en dos pacientes sometidos a crioterapia de lesiones cercanas a la vena cava inferior.

**Hemorragia.** Puede quebrarse la superficie del hígado congelado<sup>31,35,50</sup> si la bola de hielo se extiende hasta la superficie, y se debe al estrés térmico que ocurre durante el rápido ciclo de congelación y descongelación. El pro-

ceso es similar a las grietas que aparecen en un cubito de hielo que se coloca en agua caliente. Son muy frecuentes (hasta en el 50% de los casos) y a menudo resultan en hemorragia menor que puede ser controlada fácilmente. Es rara la hemorragia masiva. Onik et al publicaron un caso de 18 que requirió empaquetamiento intraabdominal<sup>35</sup>. En una revisión mundial de las complicaciones asociadas a crioterapia, Seifert refirió hemorragias graves debidas a las grietas en 6 pacientes<sup>31</sup>. La hemorragia postoperatoria grave se debió con frecuencia a que se cerraba el abdomen antes de haber permitido una descongelación de la criolesión, lo que resultaba en una grieta no diagnosticada que sangró posteriormente<sup>31</sup>.

**Complicaciones postoperatorias.** Las complicaciones postoperatorias tampoco son frecuentes. Incluyen:

**Aumento de las transaminasas séricas.** Es habitual un aumento en las concentraciones de transaminasas séricas, que deben normalizarse en 7 días. Se relaciona con el volumen de tejido congelado<sup>48</sup> y el número de ciclos de congelación-descongelación<sup>52</sup>.

**Fiebre.** Es frecuente que los pacientes presenten un aumento de temperatura hasta 39 °C en el período postoperatorio temprano. Su aparición no constituye una evidencia de infección y se resuelve en 7 días. Se cree debida a necrosis tisular<sup>48</sup>.

**Trastornos de la coagulación.** Hay con frecuencia un descenso significativo del número de plaquetas tras la criodestrucción, que se correlaciona con la cantidad de daño hepatocelular<sup>29</sup>. Crews et al publicaron que 8 pacientes de una serie de 40 requirieron transfusión de plaquetas por trombocitopenia<sup>50</sup>. Weaver et al han demostrado un aumento en el tiempo de protrombina, no corregible con vitamina K, y aumento de los productos de degradación de fibrina en 45 pacientes tratados con criodestrucción<sup>30</sup>. Algunos pacientes han desarrollado coagulación intravascular diseminada y hemorragia intraabdominal refractaria, a través de mecanismos poco claros<sup>31</sup>.

**Complicaciones torácicas.** Casi todos los pacientes desarrollan un derrame pleural derecho que habitualmente no requiere tratamiento<sup>35</sup>, aunque en el 4-18% de los casos se requiere la aspiración pleural o la inserción de un drenaje torácico<sup>30</sup>. Las complicaciones habituales de la cirugía del abdomen superior son frecuentes también y se requiere una fisioterapia eficaz para evitar la atelectasia y la neumonía<sup>31</sup>.

**Fallo renal.** Onik et al hablaron de mioglobinemia y mioglobinuria en casi todos los pacientes, que habitualmente se resuelve en tres días, aunque en algunos casos resultó en necrosis tubular aguda y fallo renal. Estos autores recomendaron la infusión de manitol y la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio para prevenir las complicaciones renales<sup>30,35</sup>.

**Complicaciones biliares.** Se han descrito fugas biliares, que habitualmente pueden tratarse con drenaje externo<sup>31,35,53</sup>. Son más comunes cuando se congela un margen de resección afectado o inadecuado, debido al daño de pequeños conductos biliares en la superficie resecada<sup>54</sup>. También se ha publicado la formación de estenosis biliares tardías<sup>50</sup>.

**Crioshock.** Consiste en fallo multiorgánico, síndrome de distrés respiratorio y coagulación intravascular disemi-

nada. Es similar al shock séptico, pero con evidencia de sepsis sistémica, y ha sido la causa de la muerte de dos pacientes<sup>30</sup> en una serie de 45. En series posteriores, el 2% de los pacientes requirió transfusiones periódicas de plasma fresco congelado, crioprecipitado, plaquetas y ácido tranexámico<sup>55</sup>. Seifert publicó que el crioshock ocurrió en 21 de 2.173 pacientes (1%), y dio cuenta del 18% de las muertes relacionadas con la criodestrucción<sup>31</sup>. A pesar de esta temida complicación, la criodestrucción sigue siendo una técnica segura, con una mortalidad relacionada con el procedimiento de 0-1,4%<sup>31,35,50,53</sup>.

## Resultados

### Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal (tabla 1)

**Supervivencia.** La mayoría de las series publicadas de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal tratadas con criodestrucción<sup>30,33,35,36,44,50,51,53,54,56-65</sup> tiene un seguimiento corto, con sólo 4 series que siguen a los pacientes durante más de 24 meses<sup>30,36,56,57</sup>. Aunque es difícil inferir resultados válidos a largo plazo, se han publicado datos de supervivencia a los dos años del 62%. La supervivencia a los 5 años predicha en las series de Seifert y Morris es del 13%<sup>60</sup>, y en las de Onik, del 78%<sup>36</sup>, aunque este último estudio se basa en un número de pacientes mucho menor. Es imposible comparar estos resultados con los de resección hepática, aunque es importante percibir que los pacientes tratados con criodestrucción son aquellos con metástasis hepáticas no resecables en los que la supervivencia esperada a los 5 años es del 0%. Las medianas de supervivencia conseguidas tras criodestrucción son en general mayores de 24 meses (rango, 8-30 meses)<sup>74</sup>.

**Recidiva local.** Con una mediana de seguimiento de 14-30 meses, el porcentaje de pacientes que están vivos y sin enfermedad oscila entre el 10 y el 51%. Aunque con frecuencia no se publican datos sobre los lugares de recidiva, la recidiva extrahepática ocurre en el 53-80% de los pacientes; la recidiva se presenta en el hígado en el 40-94%, y en el lugar de la criodestrucción aparece en el 10-60% de los pacientes. La recidiva en el lugar de la criodestrucción puede ser el resultado de una criodestrucción incompleta, mientras que la recidiva en nuevos lugares del hígado puede deberse al resultado de la progresión de lesiones que no eran visibles en el momento de la intervención.

A la vista de estas altas tasas de recidiva local, puede ser apropiado considerar otros tratamientos adyuvantes. La criodestrucción puede conseguir la reducción y, en algunos casos, la destrucción completa de la masa tumoral con preservación vascular, y puede ser una técnica ideal para combinarse con un régimen de quimioterapia regional. En ensayos prospectivos aleatorizados se ha demostrado que la quimioterapia intraarterial con 5-FU prolonga la supervivencia en pacientes con metástasis colorrectales<sup>66,67</sup>. Morris et al utilizaron quimioterapia intraarterial en 71 de 92 pacientes tratados previamente con criodestrucción y consiguieron una mediana de supervivencia de 26 meses<sup>68</sup>. Prektes et al publicaron, en un pequeño estudio no aleatorizado, una duplicación de la supervivencia con el uso de infusión arterial tras la criodestrucción<sup>69</sup>.

**Marcadores tumorales.** Tras la resección hepática, los

títulos de antígeno carcinoembrionario (CEA) bajan rápidamente, volviendo a la normalidad en dos semanas tras la cirugía. Sin embargo, tras la criodestrucción, el descenso en el valor de CEA es mucho más lento, con una disminución gradual en un período de 6 semanas a tres meses<sup>71</sup>. Prektes et al han demostrado que el porcentaje de descenso de las concentraciones de CEA tras la criodestrucción se relaciona con la supervivencia<sup>72</sup>. Una disminución del título de CEA postoperatorio se asocia con una expectativa de vida 10 veces mayor que aquellos pacientes sin descenso de los valores de CEA postoperatorios. En otro estudio del mismo grupo, los pacientes en los que el CEA se normalizó tras la criodestrucción tenían una supervivencia significativamente prolongada, con más del 50% de los pacientes vivos tras 1.000 días de seguimiento<sup>63</sup>.

**Factores pronósticos.** Seifert et al publicaron un análisis retrospectivo de 116 pacientes que fueron sometidos a criodestrucción hepática de metástasis colorrectales no resecables para identificar posibles factores pronósticos<sup>60</sup>. En un análisis multivariante, encontraron como factores pronósticos favorables la cifra preoperatoria de CEA, metástasis pequeñas de diámetro igual o inferior a 3 cm, ausencia de enfermedad extrahepática no tratada en la laparotomía, ausencia de afectación nodal en la resección primaria, criotratamiento completo, desarrollo sincrónico de metástasis hepáticas y diferenciación tumoral buena o moderada del tumor primario. Además, la normalización de los títulos de CEA después del tratamiento constituyía un factor pronóstico importante en el subgrupo de pacientes con valores de CEA elevados antes de la cirugía. Sorprendentemente, el número de lesiones no era un factor pronóstico<sup>60</sup>. Adam et al, en un estudio sobre 25 pacientes, observaron que las metástasis con un diámetro mayor de 3 cm y un tratamiento incompleto constituyan factores pronósticos desfavorables<sup>53</sup>.

Seifert<sup>70</sup> encontró que hasta un tercio de los pacientes tenían recidiva en el lugar de la criodestrucción y que en el análisis multivariante sólo el tamaño de las metástasis tratadas era un factor independiente para la recidiva. Esto podía relacionarse con una congelación inadecuada de la periferia de la lesión<sup>18,24</sup>.

### Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos.

Dos son los objetivos en el tratamiento de los pacientes con metástasis no resecables de tumores neuroendocrinos: a) control de los síntomas relacionados con la hipersecreción hormonal, y b) prolongación de la supervivencia por destrucción del tumor o limitación de su crecimiento. La criodestrucción hepática puede representar una opción terapéutica para este grupo de pacientes<sup>56</sup>. En el estudio de Seifert et al<sup>64</sup>, se trató a 13 pacientes; 7 estaban sintomáticos y 5 de éstos tenían títulos elevados de marcadores tumorales hormonales. Dos pacientes requirieron reintervención por hemorragia asociada a coagulopatía. Doce pacientes estaban vivos y relativamente asintomáticos, con una mediana de seguimiento de 13,5 meses; un paciente murió después de 45 meses sin evidencia de recidiva tumoral. Todos los pacientes con elevación preoperatoria de los marcadores tumorales tuvieron un descenso significativo en el postoperatorio.

### Carcinoma hepatocelular

**Supervivencia**<sup>50,53,75,80</sup>. La experiencia más amplia en la criodestrucción como primer tratamiento en pacientes con carcinoma hepatocelular es de Zhou et al en Shanghai<sup>75,76</sup>. Presentaron una supervivencia a los 5 años del 27% en 78 pacientes tratados sólo con criodestrucción<sup>75,76</sup>. En series occidentales más pequeñas la supervivencia a los dos años publicada es del 30-63%<sup>50,53,80</sup>.

**Recidiva local.** La mayoría de los carcinomas hepatocelulares recurren en el hígado. A menos que la recidiva se dé en el lugar de la criodestrucción, es difícil diferenciar la recidiva hepática de nuevos primarios que se desarrollen en el hígado cirrótico.

**Marcadores tumorales.** Zhou et al publicaron un descenso de las concentraciones de alfafetoproteína (AFP) después de crioterapia en 38 de 49 pacientes (77%)<sup>75</sup>. Otros autores han comunicado asimismo un descenso significativo de los valores de AFP después de la criodestrucción<sup>53,80</sup>. No se ha investigado si hay una correlación entre el descenso de las concentraciones de AFP y la supervivencia después de la criodestrucción.

### El futuro en la criodestrucción

**Criodestrucción laparoscópica.** Cushieri et al han publicado una serie de 10 pacientes tratados con hepática laparoscópica<sup>65</sup>. En 6 pacientes el procedimiento completo se hizo por laparoscopia y en 4 se usó un abordaje asistido por laparoscopia con una incisión subcostal pequeña. No se describieron complicaciones relacionadas con el abordaje laparoscópico. Iannitti et al trajeron a 7 pacientes por laparoscopia. Un caso requirió convertirse a cirugía abierta por hemorragia<sup>81</sup>. Lezoche et al utilizaron un abordaje laparoscópico en 18 pacientes (tres con carcinoma hepatocelular y 15 con metástasis de diferentes primarios) sin complicaciones mayores o mortalidad operatoria<sup>82</sup>. La conversión a cirugía abierta se requirió en dos pacientes para el control de la hemorragia en la puerta de entrada de la sonda o grietas de la superficie en tumores del segmento VIII. Con un seguimiento medio de 10,8 meses, todos los pacientes estaban vivos y 14 libres de enfermedad.

**Criodestrucción percutánea.** La criodestrucción percutánea guiada por imagen ha demostrado ser factible en modelos experimentales<sup>83</sup>, pero hay pocas publicaciones de su aplicación en humanos. En una publicación de Schüder, 8 pacientes fueron sometidos a criodestrucción guiada por ultrasonidos bajo anestesia general sin complicaciones o mortalidad operatoria, pero el seguimiento es demasiado corto para evaluar el impacto en la supervivencia<sup>84</sup>. Esta técnica requiere una visualización excelente del tumor por ultrasonidos antes y durante el procedimiento para garantizar la colocación óptima de las criosondas.

### Destrucción por calor

La energía electromagnética se ha utilizado en forma de radioondas (radiofrecuencia), microondas y ondas de luz (*light amplification by stimulated emission of radiation, LASER*).

El primer experimento en la destrucción de tejido vivo con radiofrecuencia se atribuye a d'Arsonval, quien en 1868 demostró que una corriente alterna mayor de 10 kHz podía pasar a través de tejido vivo sin causar excitación neuromuscular<sup>85</sup>. Desde entonces las técnicas de destrucción por radiofrecuencia se han utilizado para hacer rizotomía<sup>86</sup>, simpatectomía torácica<sup>87</sup> y para tratar lesiones intracraneales<sup>88,89</sup>, osteomas osteoides<sup>90</sup>, menorragia funcional<sup>91</sup> y estenosis ureterales asociadas a fistulas vesicovaginales<sup>92</sup>. Más aún, es una terapia bien establecida para la destrucción de sistemas aberrantes de conducción en el síndrome de Wolff-Parkinson-White<sup>93</sup>. Sin embargo, hasta muy recientemente la tecnología existente era insuficiente para la destrucción de lesiones que no fueran superficiales. A finales de los ochenta los avances en la tecnología permitieron la aplicación de esta técnica a tejidos más profundos.

El uso de la destrucción con radiofrecuencia para el tratamiento de lesiones hepáticas se propuso en un principio en publicaciones separadas de McGahan et al<sup>94</sup> y Rossi et al<sup>95</sup> en 1990. Desde entonces esta técnica ha generado interés internacional y ha sido el foco de varios estudios clínicos<sup>96-100</sup>.

En 1986, el equipo japonés de Tabuse<sup>101</sup> desarrolló un sistema de microondas coaxial de pequeño diámetro que podía usarse de modo percutáneo para la destrucción de tejido hepático profundo. Durante la última década, esta técnica se ha desarrollado más y en los últimos años, con las mejoras en el diseño del equipamiento y la mayor experiencia del operador, se han conseguido resultados clínicos prometedores<sup>102-106</sup>.

La primera destrucción de un tumor realizada con láser fue publicada por Bown en 1983<sup>107</sup>. Desde entonces los estudios experimentales han demostrado que se puede producir una lesión térmica con láser de neodimio-itríum-aluminio (Nd-YAG)<sup>108</sup>. Los láser de Nd-YAG se han utilizado para el tratamiento paliativo de tumores del tracto gastrointestinal<sup>109</sup>. El primer uso del láser para tratar a pacientes con hepatomas y metástasis hepáticas fue publicado por Hashimoto et al<sup>110</sup> y Steger et al<sup>111</sup>.

### Mecanismos para producir energía térmica

Se han utilizado varias fuentes con objeto de producir el calor necesario para inducir necrosis coagulativa.

**Radiofrecuencia (RF).** Utiliza una corriente alterna de alta frecuencia (350-500 kHz) que produce agitación iónica y resulta de la energía friccional que se distribuye por conducción en el tejido alrededor del electrodo para formar una lesión esférica térmica. El efecto es directamente proporcional a la intensidad de la corriente alterna<sup>114</sup>, y, asumiendo homogeneidad física y eléctrica, el calor generado y por tanto el tamaño de la lesión varían directamente con el tiempo de la aplicación de la corriente de RF e inversamente al flujo sanguíneo<sup>114</sup>.

**Microondas (MW).** En la destrucción por microondas los dipolos moleculares vibran y rotan, lo que da lugar a coagulación térmica del tejido diana. El mecanismo básico de generación de calor en tejido vivo consiste en la rotación de moléculas de agua inducida por la corriente alterna de las microondas de velocidad ultrarrápida (2.450 MHz) emitidas por el segmento distal de la sonda percutánea.

**Fotocoagulación con láser.** La luz de longitudes de onda de la banda óptica o casi infrarroja procedente de una fibra única de 400 mm se dispersa por el tejido y se convierte en calor. Se ha investigado láser de tipo Nd-YAG (1.064 nm de longitud de onda) y luz diódica (890 nm). Exposiciones largas (3-20 min) con baja potencia (3-15 W) producirán un volumen esférico de necrosis coagulativa de 2 cm de diámetro<sup>116</sup>.

**Ultrasonidos de alta intensidad (HIFU).** Se basan en las ondas de ultrasonidos utilizadas para las técnicas de imagen, que se enfocan al igual que una lente de aumento para enfocar la luz del sol. La energía de ultrasonidos se absorbe por los tejidos, se convierte en calor y puede utilizarse para la destrucción de tejidos<sup>112,113,115,117,118</sup>.

**Inyección de líquidos calientes.** Se ha utilizado suero salino caliente inyectado directamente dentro del tejido tumoral para inducir coagulación por contacto térmico directo<sup>119</sup>.

#### Efectos biológicos del calor

La homeostasis celular se puede mantener con una pequeña elevación de temperatura, aproximadamente hasta los 40 °C. Cuando las temperaturas aumentan hasta 42-45 °C (hipertermia), las células son más susceptibles de ser dañadas por otros agentes como la quimioterapia y la radiación. Sin embargo, incluso el calentamiento prolongado a estas temperaturas no destruye todas las células, ya que se observan funcionamiento celular y crecimiento tumoral tras exposiciones relativamente prolongadas a estas temperaturas. Cuando las temperaturas aumentan a 46 °C durante 60 min, se produce un daño irreversible con inactivación enzimática<sup>120</sup>. Con temperaturas de 50-52 °C el tiempo para inducir citotoxicidad es de 4-6 min y, a 60-100 °C, hay una inducción prácticamente instantánea de coagulación que desnaturaliza casi irreversiblemente las enzimas citoplasmáticas y mitocondriales y los complejos ácido nucleico-histonas<sup>121</sup>. A estas temperaturas, las células aparecen contraídas con citoplasma hipercromático, núcleos picnóticos e hialinización del tejido colágeno<sup>116</sup>. Temperaturas mayores de 105 °C hierven el tejido, con vaporización y carbonización. Estos últimos procesos habitualmente retrasan la destrucción óptima, ya que disminuyen la transmisión de la energía de radiofrecuencia, microondas o luz<sup>122,123</sup>. Las técnicas de destrucción térmica deberían intentar mantener una rango de temperatura entre 50 y 100 °C en todo el volumen del tejido diana.

**Cambios histológicos.** Pueden distinguirse 4 zonas en la fase inicial tras la destrucción térmica en tejido hepático normal<sup>116,124</sup>:

- Una parte central hueca, molde de la sonda.
- Un área pálida alrededor del espacio central con tejido bien conservado en cuanto a la estructura macroscópica, pero que contiene células rotas con núcleos elongados y citoplasma acidofílico.
- Zona pálida periférica con cambios histológicos mínimos, pero que contiene eritrocitos fantasma.
- Una zona más periférica de color rojo oscuro que consiste en hemorragia, hiperemia y edema. Las células de esta zona están desvitalizadas, como se aprecia por la pérdida de la actividad enzimática mitocondrial y lactatodeshidrogenasa. Los sinusoides están repletos de eritrocitos cargados de hemoglobina.

Los hepatocitos requieren 24-36 h antes de poder demostrar los criterios patológicos de necrosis coagulativa. Las anomalías mitocondriales son los primeros hallazgos observados tras la lesión térmica<sup>125,126</sup>. Treinta días después de la destrucción térmica, la demarcación de la lesión es completa. Las lesiones tienen una cápsula fibrosa bien formada, debida a la reorganización mesenquimal con proliferación de fibroblastos, endotelio y conductos biliares<sup>127</sup>. La lesión contiene tejido necrótico hepático con ADN nuclear agregado y sin crecimiento de vasos sanguíneos dentro del margen fibrótico. La arquitectura básica se preserva ocasionalmente, pero se percibe cierta contracción de la lesión y no se identifican ya las 4 zonas. Los márgenes de la zona más periférica se correlacionan con la cápsula fibrosa de la lesión térmica crónica<sup>115,124</sup>. Dependiendo del tamaño inicial, la regeneración hepática completa tiene lugar entre tres y 12 meses después de la destrucción térmica. Esencialmente la reacción tumoral a la destrucción térmica difiere poco de la del tejido normal, excepto que la apariencia macroscópica es menos pronunciada en el tejido tumoral, particularmente cuando hay necrosis tumoral previa<sup>125,128</sup>.

Los vasos sanguíneos habitualmente se preservan del daño por calor<sup>112,128</sup>, permitiendo entonces tratamiento de los tumores más cerca de los vasos principales hepáticos.

#### Factores que resultan en la máxima destrucción celular

Para destruir adecuadamente una lesión, el tumor ha de ser expuesto a temperaturas citotóxicas. El tamaño de la lesión, al usar láser<sup>129</sup>, radiofrecuencia<sup>130</sup> o microondas<sup>131</sup>, se limita a 1,6-2 cm y, con HIFU, a 0,4-1 cm<sup>118</sup>. La heterogeneidad tisular puede ser beneficiosa. Livraghi et al han descrito el "efecto horno", en el que el tejido cirrótico aísla los nódulos de carcinoma hepatocelular y aumenta las temperaturas dentro del tumor diana durante la destrucción por radiofrecuencia<sup>132,133</sup>.

Se han desarrollado varias estrategias con el fin de mejorar las interacciones tejido-energía para la destrucción térmica<sup>123</sup>.

**Aplicación simultánea de varias sondas.** Debido a un efecto sinérgico entre las fibras, se produce un volumen de 4 a 6 veces mayor al aplicar varias sondas, lo que ocasiona áreas de coagulación de hasta 5 cm de diámetro<sup>116</sup>, aunque el posicionamiento preciso de múltiples sondas es más difícil técnicamente. En el caso de la RF, se puede aplicar sondas expandibles con electrodos múltiples (4 o 10) que se abren como un paraguas<sup>134</sup>.

**Electrodos refrigerados internamente.** La aplicación de una perfusión fría a la punta del electrodo y la retirada de la perfusión caliente producen una reducción de la temperatura en la superficie del catéter, lo que permite que el tiempo de exposición y la potencia aumenten sin riesgo de carbonización. Con esta estrategia se puede crear lesiones de hasta 5 cm de diámetro<sup>116,131,135</sup>.

**Puntas difusoras con longitud ajustable.** En la terapia con láser, la fibra convencional concentra la luz en la punta y, por tanto, se produce carbonización, lo que reduce la penetración en el tejido. Las puntas difusoras provocan que la emisión de luz se reparta en toda la longitud difusora, que puede ajustarse según el diámetro del tumor<sup>136,137</sup>.

**Pulsos de energía.** Se alternan períodos de deposición de mucha energía con períodos de deposición de poca energía. El tejido alrededor de la punta se enfriá durante el pulso de poca energía sin disminuir la energía depositada en partes más profundas del tejido, y puede aplicarse más energía durante el pulso de mucha energía, lo que permite una mayor penetración<sup>138,139</sup>.

**Inyección de suero salino.** Livraghi et al han demostrado que se produce una lesión significativamente mayor con la inyección de salino antes o durante la destrucción térmica<sup>98</sup>. Tres factores pueden explicar el aumento del volumen de necrosis:

- Aumento de la superficie efectiva del electrodo de RF, porque el líquido es un conductor de energía mejor que el tejido seco. Esto no se relaciona con una mayor concentración de iones porque no hay mejoría con la administración de salino hipertónico.
- Mayor tolerancia a mayor generación energética por enfriamiento del tejido o disminución de la impedancia tisular.
- Efecto citotóxico directo del salino caliente en los tejidos.
- La inyección de compuestos de hierro también se ha usado en la destrucción de MW y RF<sup>140</sup>.

**Oclusión del flujo sanguíneo.** Los vasos sanguíneos se preservan del daño térmico porque el flujo sanguíneo continuo a través de ellos actúa como un "pozo de calor" previniendo el daño a la pared del vaso. Este efecto de "pozo de calor" puede también proteger el tejido alrededor de los vasos, y se ha descrito la persistencia de células tumorales en la vecindad de los grandes vasos sanguíneos<sup>128</sup>. Además, como el mayor aporte vascular al tumor es en la interfase entre el tumor y el tejido sano, este efecto de "pozo de calor" es también causante de la reducción en el diámetro de coagulación, ya que las temperaturas citotóxicas no pueden conseguirse en la periferia del tumor. Patterson et al demostraron en un estudio experimental que el diámetro de la lesión aumentaba significativamente si se aplicaba la maniobra de Pringle durante el tratamiento de radiofrecuencia, aunque el estudio se realizó en tejido hepático sano, que habitualmente tiene un flujo sanguíneo mejor que el tejido tumoral<sup>115</sup>. Shibata et al publicaron un efecto significativamente mayor tras interrumpir el flujo sanguíneo simultáneamente a la aplicación de microondas percutáneas<sup>141</sup>, y este efecto también se ha demostrado en la coagulación intersticial con láser<sup>142</sup>.

Sin embargo, la maniobra de Pringle requiere una laparotomía. Se ha descrito la oclusión simultánea de la arteria y la vena hepáticas del segmento hepático afectado por el tumor mediante balones de angiografía<sup>145</sup>. Aunque las metástasis hepáticas se nutren principalmente por el sistema arterial, el tumor se rodea de un parénquima hepático bien perfundido a través sobre todo del sistema portal, que es causante de la mayor parte del efecto de "pozo de calor". Por tanto, la oclusión del flujo portal sería suficiente y se ha utilizado la oclusión transhepática de la porta con balón<sup>142</sup>.

El carcinoma hepatocelular surge predominantemente en hígados cirróticos, en los cuales el flujo portal se reduce y el flujo arterial causa el efecto de enfriamiento. Se

ha descrito la reducción farmacológica del flujo sanguíneo para maximizar la destrucción celular<sup>146</sup>, pero no se ha aplicado a humanos.

**Planificación tridimensional.** La lesión inducida por HIFU es pequeña, pero puede ser aplicada repetidamente en un diseño predeterminado de zonas de destrucción para tratar toda el área deseada. Esta técnica requiere habitualmente un diseño tridimensional preciso con una técnica de imagen como la RM<sup>118,147</sup>.

### *Metodología de la destrucción térmica*

La destrucción térmica puede hacerse como una técnica percutánea<sup>97,99,121</sup> o durante procedimientos abiertos o laparoscópicos<sup>141,143</sup>. En procedimientos percutáneos, el paciente es sedado y se le inyecta anestesia local en el lugar seleccionado; usualmente se realiza un abordaje subcostal para tumores del lado izquierdo y un abordaje intercostal derecho para tumores del lóbulo derecho. Una aguja ecogénica con un alambre en "J" se aplica en el centro de la lesión bajo guía de imagen, evitando con cuidado los vasos hepáticos. La ultrasonografía es la técnica más utilizada, pero la TC y la RM aportan mayor claridad de definición tejido-tumor. La aguja entonces se retira y se colocan un dilatador y una cánula sobre la guía metálica. Se retiran la guía y el dilatador, y se inserta la sonda térmica a través de la cánula hasta el tumor. Para tumores menores de 3 cm, la sonda se coloca en el centro del tumor, pero en lesiones mayores es preferible colocarla en la interfase más posterior e ir retirándola a intervalos de 2,5-3 cm dentro del tumor intentando su destrucción completa y al menos un margen de 1 cm de parénquima hepático normal.

Se aplica entonces la potencia:

- RF: 50-90 W durante 5-7 min.
- MW: 60-80 W durante 60-120 s.
- ILP: 2-10 W durante 5-45 min.

El tejido ha de alcanzar 50-100 °C para inducir necrosis coagulativa. La eficacia de la destrucción térmica puede monitorizarse mediante la medida directa de la temperatura conseguida o por la impedancia inducida al tejido. La medida directa de la temperatura puede hacerse con termómetros insertados con la sonda o por control externo de la temperatura utilizando estimaciones por RM de la frecuencia de resonancia protónica (PRF), aunque esta técnica está actualmente en investigación<sup>148</sup>.

Una vez que se ha producido la destrucción térmica, se retira cuidadosamente la sonda. Algunos autores aplican energía adicional para coagular el trayecto de la sonda<sup>131</sup>.

**Monitorización de la efectividad de la técnica.** Se ha investigado la ecografía para evaluar si el procedimiento está completo, pero la imagen hiperecogénica que se ve durante la destrucción térmica se causa por la formación de burbujas del agua tisular evaporada y no se correlaciona con el daño coagulativo<sup>96,149,150</sup>. La imagen se hace heterogénea en minutos<sup>151</sup> y, por tanto, tampoco es útil para evaluar las lesiones después del tratamiento. El método preferido de control es la TC realizada inmediatamente después del tratamiento, aunque también puede utilizarse la RM. Si queda tumor captador de contraste

residual, la sesión de destrucción térmica puede repetirse hasta que aparezcan necróticos todo el tumor y un margen periférico.

### Seguimiento

Después de la terapia de destrucción térmica es necesario el seguimiento de estos pacientes con el objetivo de detectar las complicaciones a largo plazo y la recidiva tumoral. Esto habitualmente se realiza mediante técnicas de imagen y concentraciones de marcadores tumorales.

**Técnicas de imagen.** La ecografía es de valor limitado para el seguimiento a largo plazo, ya que la pérdida del halo peritumoral característico que se observa antes del tratamiento se da habitualmente entre los tres días y cuatro semanas después del procedimiento, lo que impide el control preciso de la coagulación inducida<sup>149</sup>.

La TC con contraste es el método preferido para el seguimiento. Áreas redondeadas o en forma de lágrima que no captan contraste, como el parénquima hepático normal, pueden verse inmediatamente después de la destrucción térmica, aunque se desarrollan márgenes más precisos en dos semanas después del tratamiento<sup>149,152</sup>. La diferenciación de la necrosis coagulativa del tejido tumoral que no capta contraste es posible en las imágenes de opacificación tardía, en las que se observa persistencia de la atenuación en el tejido coagulado, pero no en el tejido tumoral viable. Se puede visualizar un anillo periférico que representa la reacción inflamatoria a las células dañadas por el calor<sup>149</sup>. Habitualmente se resuelve en un mes después del tratamiento. Y pasado este tiempo, la captación de contraste persistente o de nueva aparición se considera tumor persistente o recurrente. El tamaño de las áreas que no captan contraste vistas en la TC se correlacionan con una diferencia de 2 mm con las áreas de coagulación<sup>96</sup>.

A los 3-6 meses puede haber una regresión franca de la lesión necrótica, pero habitualmente el foco no contrastado se contrae menos del 20%.

El aspecto de las lesiones coaguladas es con frecuencia muy similar al de los abscesos hepáticos o los infartos. Esto podría ser una limitación para distinguir complicaciones de los cambios normales postratamiento. Además, pueden observarse burbujas de gas en el interior de la lesión después de la destrucción térmica. Mitsuzaki et al publicaron que sólo 4 lesiones de 19 que tenían burbujas de gas eran abscesos<sup>152</sup>. La punción-aspiración con aguja fina es obligatoria en las lesiones sospechosas.

Con la RM, el seguimiento a largo plazo se basa principalmente en la presencia o ausencia de contraste con gadolinio de la zona de tratamiento, ya que puede apreciarse una señal heterogénea en las imágenes T1 y T2; por tanto es una prueba poco fiable de la destrucción tumoral<sup>149</sup>. Es frecuente encontrar un pequeño anillo hipercaptador periférico en las imágenes con gadolinio, y tiene el mismo significado que en la TC con contraste. El área sin captación de contraste puede predecir con un margen de 2 mm el tamaño de la lesión necrótica después de la terapia con RF<sup>96</sup> y corresponde con la necrosis coagulativa encontrada tras el tratamiento con microondas.

**Marcadores tumorales.** Las concentraciones de CEA y AFP se correlacionan con la cantidad de tejido tumoral.

La AFP se normaliza o disminuye durante el primer mes tras RF y destrucción por microondas en el 81-100%<sup>97,99,131,133</sup> y 100%<sup>153-155</sup>, respectivamente, de los pacientes que tenían títulos elevados antes del tratamiento. También se ha publicado que disminuyen tras la destrucción con láser<sup>110</sup>. Aunque no hay estudios que correlacionen el descenso en las concentraciones de marcadores y la recidiva o la supervivencia a largo plazo, Curley et al publicaron que tras RF los marcadores tumorales CEA y AFP descendieron a valores normales en 76 de 105 pacientes que tenían concentraciones elevadas antes de RF, y la mayoría de los pacientes en que se desarrolló una nueva lesión metastásica era en los que los marcadores tumorales no se normalizaron tras la RF<sup>143</sup>.

### Complicaciones

La destrucción térmica es un procedimiento bien tolerado, con un índice de complicaciones del 3-7% en la mayoría de las series de RF y láser, y del 11-23% en la destrucción con microondas<sup>152,156</sup>, posiblemente porque esta terapia se ha utilizado sobre todo en pacientes cirróticos.

Las complicaciones tras la destrucción térmica son similares a las que se dan tras criodestrucción e incluyen fiebre moderada transitoria<sup>98,151,154</sup>, un aumento transitorio de los títulos de transaminasas<sup>98,151,154</sup> y un derrame pleural asintomático<sup>133,144,151,158</sup> que se resuelve sin tratamiento en las primeras semanas después del procedimiento y raramente requiere drenaje. Abe et al y Seki et al han publicado la formación de pequeños neumotórax después de la coagulación con microondas laparoscópica<sup>159,160</sup>.

Otras complicaciones son:

**Quemaduras cutáneas.** Cuando el tiempo de irradiación supera los 120 s o la potencia es mayor de 60 W en la terapia con microondas, la temperatura de la funda del electrodo es de 50 °C y puede causar quemaduras cutáneas<sup>131</sup>. Goldberg ha descrito una quemadura cutánea en un paciente tras la RF percutánea<sup>135</sup>.

**Complicaciones hemorrágicas.** La hemorragia intraperitoneal ocurre en el 2-7% de los pacientes tras la destrucción térmica. Es habitualmente autolimitada y rara vez requiere transfusión o laparotomía<sup>96</sup>. Curley et al describieron un caso que requirió la embolización angiográfica por hemorragia dentro del tumor<sup>143</sup>. Francica et al publicaron un caso de hematoma hepático con hemobilia y trombosis portal aguda después de RF por metástasis hepáticas<sup>161</sup>.

No se han descrito hemorragias mayores que requieren drenaje o cirugía tras el tratamiento con láser. Vogl et al publicaron una incidencia del 2,5% de hematomas subcapsulares que se resolvieron sin tratamiento y una serie de 324 pacientes con hemorragia intraperitoneal autolimitada después de la terapia con láser<sup>158</sup>.

Se han descrito complicaciones hemorrágicas menores tras la terapia con microondas<sup>152,159</sup>. Mitsuzaki et al publicaron un caso de trombosis portal tras la destrucción con microondas<sup>152</sup>.

**Absceso hepático.** Shibata et al y Mitsuzaki et al han descrito abscesos intrahepáticos que requirieron drenaje externo tras el tratamiento con microondas<sup>141,152</sup>.

**Complicaciones biliares.** Son poco frecuentes. Livraghi et al describieron un caso de colecistitis aguda tras RF<sup>157</sup>.

y Shibata et al publicaron un caso de fistula biliar tras la terapia con microondas<sup>141</sup>. Shimada et al han descrito la formación de bilomas después de la terapia con microondas<sup>156</sup>. No se han descrito complicaciones biliares tras la terapia con láser.

*Siembra intraperitoneal.* Matsukawa et al han descrito a dos pacientes en una serie de 24 con implantes tumorales en el trayecto del electrodo después de destrucción con microondas de carcinoma hepatocelular<sup>103</sup>, y Sato et al han comunicado un caso de siembra tumoral intraperitoneal después de la misma técnica<sup>162</sup>.

*Mortalidad.* Se han descrito pocas muertes después de destrucción térmica. Livraghi et al refirieron una muerte secundaria a peritonitis por *Staphylococcus aureus* tras destrucción con RF y se atribuyó a violación de la asepsia al practicar la técnica<sup>133</sup>. Se ha descrito un caso de Budd-Chiari fatal tras destrucción con láser y una muerte por fallo multiorgánico después de la destrucción con láser de un tumor de 8 cm<sup>144</sup>.

## Resultados

### Destrucción con radiofrecuencia

#### 1. Metástasis hepáticas:

**Supervivencia.** Varios grupos han publicado sus resultados utilizando radiofrecuencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas por carcinoma colorrectal<sup>96-100,143,149</sup>. Rossi et al publicaron su experiencia con electrodos mono o bipolares en 11 pacientes con 13 lesiones, y 8 pacientes sobrevivieron 12 meses<sup>97</sup>. En una publicación posterior del mismo grupo en el que fueron tratados 14 pacientes con un electrodo expandible, 9 de 11 pacientes estaban vivos a los 12 meses del seguimiento<sup>99</sup>.

Solbiati et al publicaron una supervivencia global del 100, el 84 y el 89% a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente, en una serie de 29 pacientes con 44 metástasis hepáticas de diferentes primarios<sup>100</sup>. La supervivencia libre de enfermedad estimada era del 50% a los 12 meses.

**Control local y recidiva.** Se ha conseguido una respuesta completa (definida por las imágenes de la TC en los 30 días después del tratamiento) en el 52-95% de las lesiones con un índice de recidiva local del 4-33%. La capacidad de la radiofrecuencia de conseguir una respuesta completa se relaciona con el tamaño del tumor. Solbiati et al describieron un índice de recidiva local del 33% después de 18,1 meses de seguimiento, con 16 de los 18 tumores menores de 3 cm<sup>96</sup>. En una publicación posterior en la que trataron a 29 pacientes con electrodos de puntas refrigeradas, la recidiva local era del 33% a los 6 meses, pero del 0% para tumores menores de 2 cm ( $p < 0,05$ )<sup>100</sup>.

Siperstein et al han publicado un porcentaje de recidiva local del 0% después del tratamiento con radiofrecuencia para metástasis neuroendocrinas con resolución de los síntomas en dos tercios de los pacientes sintomáticos, aunque el seguimiento era corto<sup>163</sup>.

#### 2. Carcinoma hepatocelular:

**Control local.** Rossi et al estudiaron los efectos de la radiofrecuencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular<sup>157</sup>. En una serie de 42 pacientes con 52 tumores

menores de 3 cm, describieron una respuesta completa (descrita según la TC a los 30-40 días tras tratamiento) en 47 de 52 lesiones (90%). En una serie posterior de 114 pacientes con 126 tumores mayores de 3 cm, la tasa de control local general era del 47%<sup>133</sup>. El control local era del 61% para tumores menores de 5 cm y del 24% para tumores mayores de 5 cm. De igual modo, el control local era del 56% para tumores no infiltrantes y del 35% para tumores infiltrantes. Aunque la intención del tratamiento era diferente, ya que los tumores no infiltrantes recibieron sesiones adicionales si se detectaba tumor residual, estos resultados pueden indicar que el tamaño y el grado de infiltración son variables que afectan al éxito de la destrucción con radiofrecuencia del carcinoma hepatocelular.

Curley et al trataron a 48 pacientes con un electrodo expandible (LeVeen) con abordaje percutáneo o intraoperatorio y, después de una mediana de seguimiento de 15 meses, la recidiva local era del 2%<sup>143</sup>. Rossi et al han publicado una recidiva local del 4 y el 5%<sup>97,99</sup>.

**Supervivencia.** Rossi et al han descrito su experiencia de 7 años en el tratamiento del carcinoma hepatocelular con radiofrecuencia en 39 pacientes con tumores menores de 3 cm. Publicaron índices de supervivencia del 94, el 86, el 68 y el 40% al año, 2, 3 y 5 años, respectivamente<sup>97</sup>. En una publicación posterior del mismo grupo, 15 de 21 pacientes (71%) estaban vivos y libres de enfermedad con una media de seguimiento de 10 meses<sup>99</sup>.

**Coagulación con láser.** La destrucción con láser se ha utilizado para el carcinoma hepatocelular y las metástasis hepáticas<sup>137,144,151,158,164-168</sup>. Aunque la experiencia es todavía limitada, los índices de control local publicados oscilan entre el 40 y el 75%, y parecen relacionarse con el tamaño del tumor. Nolsøe et al utilizaron el láser Nd-YAG con una punta difusora en laparotomía en 11 pacientes con 16 metástasis hepáticas por carcinoma colorrectal y consiguieron necrosis completa en 12 de los 16 tumores. El diámetro medio de los tumores coagulados era de 2,4 cm, comparados con 3,5 cm de los tumores que no se destruyeron completamente<sup>137</sup>. Amin et al trataron a 21 pacientes con metástasis hepáticas de modo percutáneo con una fibra de punta simple y obtuvieron necrosis completa en el 61% de los tumores, sin conseguir necrosis completa en tumores mayores de 4 cm<sup>151</sup>. La mediana de supervivencia era de 7,5 meses, con una supervivencia estimada del 50 y el 37% a 1 y 2 años, respectivamente.

Vogl et al publicaron su experiencia utilizando láser percutáneo en 324 pacientes con metástasis hepáticas y tumores hepáticos primarios<sup>158</sup>. En tres fases diferentes del estudio consiguieron una tasa de control local del 71% en los primeros 100 pacientes y del 79% en los siguientes 75. En el último grupo, 149 pacientes fueron tratados con un sistema de punta refrigerada y el control local era del 97,3% a los 6 meses de seguimiento. Estimaron una supervivencia acumulativa global para metástasis hepáticas de 45 meses.

**Coagulación con microondas.** La destrucción con microondas se ha utilizado sobre todo en el tratamiento del carcinoma hepatocelular<sup>103,106,131,154,155,168-170</sup>. Seki et al publicaron su experiencia inicial en 18 pacientes con tumores menores de 2 cm. La necrosis completa se consiguió

en todos los casos, y no hubo recidiva local. Tres pacientes tenían nuevos tumores hepáticos en el hígado tras 9-18 meses y fueron tratados con éxito con nuevas sesiones de coagulación percutánea con microondas<sup>131</sup>. En una publicación posterior de 48 pacientes con carcinoma hepatocelular pequeño (2 cm) y único, la destrucción con microondas consiguió necrosis completa en 45 pacientes (90%)<sup>168</sup>. La recidiva se observó principalmente en otros segmentos del hígado y la supervivencia estimada a los 5 años era del 70-78%<sup>168</sup>. Horigome et al estudiaron a 43 pacientes con carcinomas hepatocelulares solitarios tratados con destrucción percutánea con microondas<sup>155</sup>. El tamaño del tumor fue el único factor pronóstico que determinó la recidiva local.

En el tratamiento de las metástasis hepáticas, Seki et al describieron sus resultados tras tratar a 15 pacientes con metástasis colorrectales solitarias con microondas por vía percutánea. Consiguieron necrosis completa en 13 pacientes y dos recurrieron tras al menos un año de seguimiento. Nueve pacientes estaban vivos sin tumor al final del seguimiento, con una mediana de supervivencia de 24,2 meses<sup>170</sup>. Shibata et al trataron a 30 pacientes con metástasis colorrectales con resección (16 pacientes) o destrucción con microondas intraoperatoria (14 pacientes). Describieron una supervivencia media libre de enfermedad de 13,3 y 11,3 meses para microondas y resección, respectivamente, y con una supervivencia estimada del 71, el 57 y el 14% para microondas y del 69, el 56 y el 23% para cirugía a 1, 2 y 3 años, respectivamente<sup>141</sup>.

## Conclusiones

Las técnicas intersticiales son instrumentos prometedores para el tratamiento de las neoplasias malignas hepáticas primarias y secundarias. En esta revisión hemos discutido los principios y resultados de las distintas técnicas intersticiales disponibles. Por los resultados clínicos podemos concluir que las técnicas intersticiales son posibles y seguras, y que puede conseguirse la destrucción completa de tumores de hasta 5 cm. Aunque la resección quirúrgica continúa siendo el pilar del tratamiento, estas técnicas pueden aplicarse a tumores cuando la cirugía no es posible o como adyuvante a la misma.

## Bibliografía

- Akriviadis EA, Llovet JM, Efremidis SC, Shouval D, Canelo R, Rinke B. Hepatocellular carcinoma. Br J Surg 1998;85:1319-31.
- Wade TP, Virgo KS, Li MJ, Callander PW, Longo WE, Johnson FE. Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system. J Am Coll Surg 1996;182:353-61.
- Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. Br J Surg 1993; 80:274-6.
- Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, Baba S, Muro H. Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. Br J Surg 1992;79:35-8.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hoffmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 1995;19:59-71.
- Tytus C. Cryosurgery, its history and development. En: Rand RW, Tinford AP, Von Leden H, editors. Cryosurgery, its history and development. Springfield, Illinois: Thomas, 1968; p. 3-18.
- Cooper I. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. N Engl J Med 1963;268: 743-9.
- Blackwood J, Moore F, Pace W. Cryotherapy for malignant tumors. Cryobiology 1967;4:33-8.
- Uhlschmid G, Kolb E, Largiader F. Cryosurgery of pulmonary metastases. Cryobiology 1979;16:171-8.
- Gill W, Long W, Fraser J, Lee P. Cryosurgery for neoplasia. Br J Surg 1970;57:494-502.
- Cahan W, Brockunier A Jr. Cryosurgery of the uterine cavity. Am J Obstet Gynecol 1967;99:138-53.
- Gilbert J, Onik G, Hoddick W, Rubinsky B, Ferrell L. Ultrasound monitored hepatic cryosurgery: longevity study on animal model. Cryobiology 1986;23:277-85.
- Charnley R, Doran J, Morris D. Cryotherapy for liver metastases: a new approach. Br J Surg 1989; 76:1040-1.
- Mazur P. The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates. Cryobiology 1977;14:251-72.
- Whittaker D. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. Ann R Coll Surg Eng 1984;66:313-38.
- Gill W, Fraser J. A look at cryosurgery. Scot Med J 1968;13:268-73.
- Gill W, Long WB. The completeness of cellular destruction within a cryolesion. Br J Surg 1971;58:A870.
- Rubinsky B, Lee C, Bastacky J, Onik G. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. Cryobiology 1990;27:85-97.
- Healey W, Priebe C, Farrer S, Phillips L. Hepatic cryosurgery. Acute and long-term effects. Arch Surg 1971;103:384-92.
- Horwitz N, Gokalp H, Randall J. *In situ* freezing of the common carotid artery and saggital sinus of the dog. Cryobiology 1966;2: 223-8.
- McIntosh G, Hobbs K, O'Reilly A. *In situ* freezing of the pancreas and portal vein in the pig. J Vasc Interv Radiol 1992;3:291-7.
- Neel HI, Ketcham A, Hammond W. Cryonecrosis of normal and tumor bearing rat liver potentiated by inflow occlusion. Cancer 1971;38:1211-8.
- Fraser J, Gill W. Observations on ultra-frozen tissue. Br J Surg 1967;54:770-6.
- Bischof J, Christov K, Rubinsky B. A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic liver tissue: cryosurgical implications. Cryobiology 1993;30:482-92.
- Neel HI, Ketcham A, Hammond W. Requisites for successful cryogenic surgery of cancer. Arch Surg 1971;102:45-8.
- Neel HI, Ketcham A, Hammond W. Ischemia potentiating cryosurgery of primate liver. Ann Surg 1971;174:309-18.
- Zacarian S. The observation of freeze-thaw cycles upon cancer-cell suspensions. J Dermatol Surg Oncol 1977;3:173-4.
- Gage A, Guest K, Montes M, Caruana J, Whalen DJ. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. Cryobiology 1985;22:175-82.
- Cozzi P, Stewart G, Morris D. Thrombocytopenia after hepatic cryotherapy for colorectal metastases: correlates with hepatocellular injury. World J Surg 1994;18:775-7.
- Weaver M, Atkinson D, Zemel R. Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. Cancer 1995;76:210-4.
- Seifert J. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. World J Surg 1999;23:109-14.
- Neel HB III, Ketcham AS, Hammond WG. Cryonecrosis of normal and tumour bearing rat liver potentiated by inflow occlusion. Cancer 1971;38:1211-8.
- Shafit M, Shapiro R, Sung M, Warner R, Sicular A, Klipfel A. Cryo-ablation of unresectable malignant liver tumours. Am J Surg 1996;171:27-31.
- Ross W, Horton M, Bertolino P, Morris D. Cryotherapy of liver tumours -a practical guide. HPB Surg 1995;8:167-73.
- Onik G, Atkinson D, Zemel R, Weaver M. Cryosurgery of liver cancer. Semin Surg Oncol 1993;9:309-17.
- Weaver ML, Ashton JG, Zemel R. Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. Semin Surg Oncol 1998;14:163-70.
- Ravikumar T, Steele GJ. Hepatic cryosurgery. Surg Clin North Am 1989;69:433-40.
- Dilley AV, Dy DY, Warlters A, Copeland S, Gillies AE, Morris RW, et al. Laboratory and animal model in evaluation of the Cryotech LCS 2000 in hepatic cryotherapy. Cryobiology 1993;30:74-85.
- Onik G, Kane R, Steele G, McDermott W, Khettry U, Cady B, et al. Monitoring hepatic cryosurgery with sonography. Am J Roentgenol 1986;147:665-9.

40. Gilbert J, Onik G, Hoddick W, Rubinsky B. Real time ultrasonic monitoring of hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 1985;22:319-30.
41. Rivoire M, Kaemmerlen P, Molina G, Delay E, Treilleux I, Finzy J. Intraoperative monitoring of cryonecrosis during hepatic cryosurgery. *Br J Surg* 1994;81(Suppl):A91-2.
42. Tacke J, Speetzen R, Heschel I, Hunter D, Rau G, Gunther R. Imaging of interstitial cryotherapy –an *in vitro* comparison of ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Cryobiology* 1999;38:250-9.
43. Hong J-S, Wong S, Pease G, Rubinsky B. MR imaging assisted temperature calculations during cryosurgery. *Magn Reson Imaging* 1994;12:1021-31.
44. Onik G, Rubinsky B, Zemel R, Weaver L, Diamond D, Cobb C, et al. Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma. Preliminary results. *Cancer* 1991;67:90-7.
45. Karpoff H, Fong Y, Blumgart LH. Cryotherapy and other ablative procedures. *Liver metastases: biology, diagnosis and treatment*. London: Springer-Verlag, 1998; p. 109-21.
46. Kuszyk B, Choti M, Urban B, Chambers TP, Bluemke DA, Sitzmann JV, et al. Hepatic tumors treated by cryosurgery: normal CT appearance. *Am J Roentgenol* 1996;166:363-7.
47. McLoughlin R, Saliken J, McKinnon G, Wiseman D, Temple W. CT of the liver after cryotherapy of hepatic metastases: imaging findings. *Am J Roentgenol* 1995;165:325-32.
48. Goodie D, Horton M, Morris R, Nagy L, Morris D. Anaesthetic experience with cryotherapy for treatment of hepatic malignancy. *Anaesth Intens Care* 1992;20:491-6.
49. Ross W, Morris D, Morris R, Warlters A. Cardiac rhythm disturbances due to caval occlusion during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 1994;31:501.
50. Crews KA, Kuhn AJ, McCarty TM, Fisher TL, Goldstein RM, Preskill JT. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am J Surg* 1997;174:614-7.
51. Ravikumar T. Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. *Arch Surg* 1987;122:403-9.
52. Stewart G, Preketeas A, Horton M, Ross W, Morris D. Hepatic cryotherapy: double-freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man. *Cryobiology* 1995;32:215-9.
53. Adam R, Akpinar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997;225:39-50.
54. Yeh KA, Fortunato L, Hoffman JP, Eisenberg BL. Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinomas. *Am Surg* 1997;63:63-8.
55. Guenther D, Kirgan R, Klein L, Foshag L, Ramming K. Coagulopathy associated with cryosurgery for hepatic metastases of colorectal cancer. *Proc Asco* 1994;13:A213.
56. Ravikumar T, Kane R, Cady B, Jenkins R, Clouse M, Steele G Jr. A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 1991;126:1520-4.
57. Ravikumar T, Steele GJ, Kane R, King V. Experimental and clinical observations on hepatic cryosurgery for colorectal metastases. *Cancer Res* 1991;51:6323-7.
58. Weaver ML, Atkinson D, Zemel R. Hepatic cryosurgery in the treatment of unresectable metastases. *Surg Oncol* 1995;4:231-6.
59. McKinnon JG, Temple WJ, Wiseman DA, Saliken JC. Cryosurgery for malignant tumours of the liver. *Can J Surg* 1996;39:401-6.
60. Seifert J, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998;228:201-8.
61. Korpan N. Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long term follow-up. *Ann Surg* 1997;225:193-201.
62. Stubbs RS, Alwan MH, Booth MW. Cryotherapy and subsequent hepatic arterial chemotherapy for colorectal metastases to the liver. *HPB Surg* 1998;11:97-104.
63. Morris DL, Ross WB, Iqbal JL, McCall J, King J, Clingan PR. Cryoablation of hepatic malignancy: an evaluation of tumour marker data and survival in 110 patients. *GI Cancer* 1996;1:247-51.
64. Seifert J, Cozzi P, Morris D. Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases. *Semin Surg Oncol* 1998;14:175-83.
65. Cuschieri A, Crosthwaite G, Shimi S, Pietrabissa A, Joypaul V, Tair I, et al. Hepatic cryotherapy for liver tumours. Development and clinical evaluation of high efficiency insulated multineedle probe system for open and laparoscopic use. *Surg Endosc* 1995;9:483-9.
66. Rougier P, Laplanche A, Hughier M, Hay J, Ollivier J, Escat J, et al. Hepatic arterial infusion of flouxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:1112-8.
67. Allen-Mersh T, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery flouxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;344:1255-60.
68. Morris D, Horton MDAC, Dilley AV, Walters A, Clingan PR. Treatment of hepatic metastases by cryotherapy and regional cytotoxic perfusion. *Gut* 1993;34:1156-7.
69. Preketeas A, Caplehorn J, King J, Clingan P, Ross W, Morris D. Effect of hepatic artery chemotherapy on survival of patients with hepatic metastases from colorectal carcinoma treated with cryotherapy. *World J Surg* 1995;19:768-71.
70. Seifert J. Indicators of recurrence following cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1999;86:234-40.
71. Steele G, Ravikumar T, Benotti P. New surgical treatments for recurrent colorectal cancer. *Cancer* 1990;65:723-30.
72. Preketeas A, King J, Caplehorn J, Clingan P, Ross W, Morris D. CEA reduction for liver metastases from colorectal cancer predicts survival. *Aust N Z J Surg* 1994;64:612-4.
73. Ravikumar TS. Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. *Arch Surg* 1987;122:403-9.
74. Seifert J, Junginger T, Morris D. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb* 1998;43:141-54.
75. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Ma ZC. Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. Report of 60 cases. *Cancer* 1988;61:889-92.
76. Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1998;14:171-4.
77. Zhao J, Dwerryhouse SJ, Ross WB, Morris DL. Cryotherapy for hepatocellular carcinoma. *Asian J Surg* 1997;20:140-5.
78. Wren SM, Coburn MM, Tan M, Daniels JR, Yassa N, Carpenter CL, et al. Is cryosurgical ablation appropriate for treating hepatocellular cancer? *Arch Surg* 1997;132:599-603.
79. Lam C, Yuen W, Fan S. Hepatic cryosurgery for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1998;68:104-6.
80. Wong WS, Patel SC, Cruz FS, Gala KV, Turner AF. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma: results, complications, and alcohol ablation. *Cancer* 1998;82:1268-78.
81. Iannitti D, Heniford T, Hale L, Grundfest-Broniatowski S, Gagner M. Laparoscopic cryoablation of hepatic metastases. *Arch Surg* 1998;133:1011-5.
82. Leloche E, Paganini A, Feliciotti F, Guerrieri M, Lugnani F, Tamburini A. Ultrasound guided laparoscopic cryoablation of hepatic tumors: preliminary report. *World J Surg* 1998;22:829-35.
83. Lee FJ, Chosy S, Littrup P, Warner T, Kuhlman J, Mahvi D. CT-monitored percutaneous cryoablation in a pig model: pilot study. *Radiology* 1999;211:687-92.
84. Schüder G. Preliminary experience with percutaneous cryotherapy of liver tumours. *Br J Surg* 1998;85:1210-1.
85. D'Arsonval A. Action physiologique des courants alternatifs. *CR Soc Biol (Paris)* 1891;43:283.
86. Pagura JR, Schnapp M, Passarelli P. Percutaneous radiofrequency glosopharyngeal rhizotomy for cancer pain. *Appl Neurophysiol* 1983;46:154-9.
87. Massad M, Lo Cicero J, Matano J, Oba J, Greene R, Gilbert J, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy: evaluation of pulsatile laser, non-pulsatile laser and radiofrequency-generated thermocoagulation. *Surg and Med* 1991;11:18-25.
88. Cossman ER, Nashold BS, Bedenbaugh P. Stereotaxic radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1983;46:160.
89. Van Loveren H, Tew J, Keller J, Nume M. A 10 year experience in the treatment of trigeminal neuralgia. Comparison of percutaneous stereotaxic rhizotomy and posterior fossa exploration. *J Neurosurg* 1982;57:757-64.
90. Rosenthal D, Springfield D, Gebhardt M, Rosenberg A, Menkin H. Osteoid osteoma percutaneous radio-frequency ablation. *Radiology* 1995;197:451-4.
91. Phipps J, Lewis B, Prior M, Roberts T. Experimental and clinical studies with radiofrequency induced thermal endometrial ablation for functional menorrhagia. *Obstet Gynaecol* 1990;76:876-81.
92. Kopecky KK, Sutton GP, Bitlire R, Becker GJ. Percutaneous transrenal endoureteral radiofrequency electrocautery for occlusion: case report. *Radiology* 1989;170:1047.
93. Jackman WM, Wang XK, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Beckman KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolf-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 1991;3241:1605.

94. McGahan J, Browning P, Brock J, Teslik H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990;25:267-70.
95. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990;76:54-7.
96. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, et al. Percutaneous US-guided radiofrequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997;202:195-203.
97. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Am J Roentgenol* 1996;167:759-68.
98. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F, et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997;202:205-10.
99. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F. Percutaneous treatment of small hepatic tumours by an expandable radiofrequency needle electrode. *Am J Roentgenol* 1998;170:1015-22.
100. Solbiati L, Goldberg S, Ierace T, Livraghi T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997;205:367-73.
101. Tabuse Y, Tabuse K, Mori K, Nagai Y, Kobayashi Y, Egawa H, et al. Percutaneous microwave tissue coagulation in liver biopsy: experimental and clinical studies. *Nippon Geka Hoken* 1986;55:381-92.
102. Murakami R, Yoshimatsu S, Yamashita Y, Matsukawa T, Takahashi M, Sagara K. Treatment of hepatocellular carcinoma: value of percutaneous microwave coagulation. *Am J Roentgenol* 1995;164:1159-64.
103. Matsukawa T, Yamashita Y, Arakawa A, Nishiharu T, Urata J, Murakami R, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy in liver tumors. A 3-year experience. *Acta Radiol* 1997;38:410-5.
104. Yamanaka N, Tanaka T, Oriyama T, Furukawa K, Tanaka W, Okamoto E. Microwave coagulonecrotic therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996;20:1076-81.
105. Dong B, Liang P, Yu XL, Zeng XO, Wang PJ, Su L, et al. Sonographically guided microwave coagulation treatment of liver cancer: an experimental and clinical study. *Am J Roentgenol* 1998;171:449-54.
106. Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, Nakata T, Hamada Y, Kawachi K. Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *Am J Surg* 1998;175:322-4.
107. Bown SG. Phototherapy in tumours. *World J Surg* 1983;7:700-9.
108. Matthewson K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan J, Northfield T, Bown SG. Biological effects of intrahepatic neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser photocoagulation in rats. *Gastroenterology* 1987;93:550-7.
109. Krasner N. Palliative laser therapy for tumours of the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol* 1991;5:37-59.
110. Hashimoto D, Takami M, Idezuki Y. In depth radiation therapy by YAG laser for malignant tumors in the liver under ultrasonic imaging. *Gastroenterology* 1985;88:1663.
111. Steger A, Lees W, Walmsley K, Bown S. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours. *BMJ* 1989;299:362-5.
112. Sibley A, Prat F, Chapelon J, Abou E, Fadil F, Henry L, et al. Extracorporeal ablation of liver tissue by high-intensity focused ultrasound. *Oncology* 1993;50:375-9.
113. Vallancien G, Harouni M, Veillon B, Mombet A, Prapotnick D, Brisset J, et al. Focused extracorporeal cryotherapy: feasibility study in man. *J Endourol* 1992;6:173-81.
114. Organ L. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1976;39:69-76.
115. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver *in vivo*: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 1998;227:559-65.
116. Heisterkamp J, Van Hillegersberg R, Ijzermans J. Interstitial laser coagulation for hepatic tumours. *Br J Surg* 1999;86:293-304.
117. Sanghvi N, Hawes RH. High-intensity focused ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:383-95.
118. Cline H, Hyynen K, Watkins R. Focused US system for MR imaging-guided tumor ablation. *Radiology* 1995;194:731-7.
119. Honda N, Guo Q, Ichida H. Percutaneous hot saline injection for hepatic tumours: an alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 1994;190:53-7.
120. Larson T, Bostwick D, Corica A. Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:463-9.
121. Goldberg S, Solbiati L, Gazelle G, Tanabe K, Compton C, Mueller PR. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation in 16 patients. *Am J Roentgenol* 1997;166(Suppl):121.
122. Welch A, Motamedi M, Rastegar S, Le Carpentier G, Jansen D. Laser thermal ablation. *Photochem Photobiol* 1991;53:815-23.
123. Goldberg S, Gazelle G, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *Am J Roentgenol* 2000;174:323-30.
124. Scudamore CH. Radiofrequency ablation followed by resection of malignant liver tumours. *Am J Surg* 1999;177:411-7.
125. Goldberg S, Gazelle G, Compton C, Mueller P, Tanabe K. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation. Radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000;88:2452-63.
126. Germer C, Albrecht D, Roggan A, Isbert C, Buhr HJ. Experimental study of laparoscopic laser-induced thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg* 1997;84:317-20.
127. Steger A, Lees W, Shorvon P, Walmsley K, Bown S. Multiple-fibre low-power laser hyperthermia: studies in the normal liver. *Br J Surg* 1992;79:139-45.
128. Scudamore CH. Radiofrequency ablation followed by resection of malignant liver tumors. *Am J Surg* 1999;177:411-7.
129. Masters A, Steger A, Bown SG. Role of interstitial therapy in the treatment of liver cancer. *Br J Surg* 1991;78:518-23.
130. McGahan J, Brock J, Tessluk H, Gu W, Schneider P, Browning P. Hepatic ablation with use of radiofrequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992;3:291-7.
131. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Itho T, Shiro T, Kunieda K, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994;74:817-25.
132. Livraghi T, Goldberg S, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-61.
133. Livraghi T, Goldberg S, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214:761-8.
134. LeVeen RF. Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. *Intervent Radiol* 1997;14:313-24.
135. Goldberg SN. Large volume tissue ablation with radiofrequency ablation using clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 1998;209:371-9.
136. Vogl T, Mack M, Straub R, Roggan A, Felix R. Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. *Lancet* 1997;350:29.
137. Nolsøe CP, Torp-Pedersen S, Burchart LF, Horn T, Pedersen S, Christensen N, et al. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. *Radiology* 1993;187:333-7.
138. Goldberg S, Gazelle G, Solbiati L, Mullin K, Rittman W, Mueller PR. Large volume radiofrequency tissue ablation: increased coagulation with pulsed technique. *Radiology* 1997;205:258.
139. Nishioka N, Domankevitz Y, Flotte T, Anderson R. Ablation of rabbit liver, stomach and colon with a pulsed holmium laser. *Gastroenterology* 1989;96:831-7.
140. Merkle E, Goldberg S, Lewin J. Effect of supraparamagnetic MR contrast agents on radiofrequency ablation. *Radiology* 1999;212:459-66.
141. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;89:276-84.
142. Heisterkamp J, Van Hillegersberg R, Mulder PGH, Sinofsky EL, Ijzermans JNM. The importance of eliminating portal flow in producing large intrahepatic lesions with interstitial laser coagulation. *Br J Surg* 1997;84:1245-9.
143. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis L, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. Results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8.
144. Tranberg K-G, Möller P, Hannesson P, Stenram U. Interstitial laser treatment of malignant tumours: initial experience. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:47-54.
145. Murakami T, Shibata T, Ishida T, Niinobu T, Satoh T, Takamura M, et al. Percutaneous microwave hepatic tumor coagulation with segmental hepatic blood flow occlusion in seven patients. *Am J Roentgenol* 1999;172:637-40.

146. Goldberg S, Hahn P, Halpern E, Fogle R, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology* 1998;209:761-9.
147. Hill C, Haar G. Review article: high intensity focused ultrasound—potential for cancer treatment. *Br J Radiol* 1995;68:1296-303.
148. Stollberger R, Ascher P, Huber D, Renhart W, Radner H, Ebner F. Temperature monitoring of interstitial thermal tissue coagulation using MR phase images. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:188-96.
149. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Livraghi T, Tanabe KK, Hahn PF, et al. Ablation of liver tumours using percutaneous radiofrequency therapy. *Am J Roentgenol* 1998;170:1023-8.
150. Möller P, Hannesson P, Ivarsson K, Olsrud J, Stenram U, Tranberg K. Interstitial laser thermotherapy in pig liver: effect of inflow occlusion on extent of necrosis and ultrasound image. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1302-11.
151. Amin Z, Donald JJ, Masters AC, Kant R, Steger A, Bown SG, et al. Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. *Radiology* 1993;187:339-47.
152. Mitsuzaki K, Yamashita Y, Nishiharu T, Sumi S, Matsukawa T, Takahashi M, et al. CT appearance of hepatic tumors after microwave coagulation therapy. *Am J Roentgenol* 1998;171:1397-403.
153. Jiao LR, Hansen PP, Havlik R, Mitry RR, Pignatelli M, Habib N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 1999;177:303-6.
154. Ohmoto K, Miyake I, Tsuduki M, Shibata N, Takesue M, Kunieda T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2894-900.
155. Horigome H, Nomura T, Saso K, Itoh M. Standards for selecting percutaneous ethanol injection therapy or percutaneous microwave coagulation therapy for solitary small hepatocellular carcinoma: consideration of local recurrence. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 1914-7.
156. Shimada S, Hirota M, Beppu T, Matsuda T, Hayashi N, Tashima S, et al. Complications and management of microwave therapy and metastatic liver tumors. *Surg Today* 1998;28:1130-7.
157. Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 1993;8:97-103.
158. Vogl TJ, Mack MG, Muller PK, Straub R, Engelmann K, Eicdler K. Interventional MR: interstitial therapy. *Eur Radiol* 1999;9:1579-87.
159. Abe T, Shinzawa H, Wakabayashi H, Aoki M, Sugahara K, Iwaba A, et al. Value of laparoscopic microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma in relation to tumor size and location. *Endoscopy* 2000;32:598-603.
160. Seki S, Sakaguchi H, Kadoya H, Morikawa H, Habu D, Nishiguchi S, et al. Laparoscopic microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Endoscopy* 2000;32:591-7.
161. Francica G, Marone G, Solbiati L, D'Angelo V, Siani A. Hemobilia, intrahepatic hematoma and acute thrombosis with cavernomatous transformation of the portal vein after percutaneous thermoablation of a liver metastasis. *Eur Radiol* 2000;10:926-9.
162. Sato M, Tokui K, Watanabe Y, Lee T, Kohitani T, Nezu K, et al. Generalized intraperitoneal seeding of hepatocellular carcinoma after microwave coagulation therapy: a case report. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2561-4.
163. Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, Gitomirsky A. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumour metastases. *Surgery* 1997;122:1147-55.
164. Huang GT, Wang TH, Sheu JC, Daikuzono N, Sung JL, Wu MZ, et al. Low power hyperthermia for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 1991;27:1622-7.
165. Schroder T, Castren Persons M, Lehtinen A, Taatvitsainen M. Percutaneous interstitial hyperthermia in clinical use. *Ann Chir Gynaecol* 1994;83:286-90.
166. Gillams A, Brookes J, Hare C, Bown S, Taylor I, Cerdemann J, Lees WR, et al. Follow up of patients with metastatic liver lesions treated with interstitial laser therapy. *Br J Cancer* 1997;76:31.
167. Shankar A, Lees WR, Gillams AR, Lederman SA, Taylor I. Treatment of recurrent liver metastases by interstitial laser photocoagulation. *Br J Surg* 2000;87:298-300.
168. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, Nishimura A, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 1999;85:1694-702.
169. Sato M, Watanabe Y, Ueda S, Iseki S, Abe Y, Sato N, et al. Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1996;110:1507-14.
170. Seki S, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, Nishimura A, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for solitary metastatic liver tumours for colorectal cancer: a pilot clinical study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:322-7.