

Radiofrecuencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

J.M. Llovet^a, R. Vilana^b, L. Bianchi^b y C. Brú^b

Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) Group. Unitat d'Hepatologia. ^aInstitut Malalties Digestives y ^bServicio de Radiología, Centre de Diagnòstic per la Imatge. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una neoplasia con una incidencia creciente en todo el mundo¹, que oscila entre 5-15 casos/10⁵ habitantes en Occidente, y 27-36 casos/10⁵ habitantes en Asia². En pacientes cirróticos la incidencia acumulada a los 5 años de seguimiento intencionado alcanza el 20%³⁻⁵. El diagnóstico precoz es crucial para la aplicabilidad de tratamientos curativos, que son la única posibilidad de aumentar la expectativa de vida de estos pacientes.

La estrategia terapéutica del CHC de pequeño tamaño ha cambiado notablemente en la última década^{6,7}. Se ha identificado mejor a los candidatos a resección y trasplante hepático. Asimismo, se ha consolidado el tratamiento percutáneo con inyección intratumoral de etanol (IIE), y han aparecido nuevas tecnologías en el tratamiento local de estos tumores, entre las que destaca la radiofrecuencia (RF). Para una mejor contextualización del tratamiento local con RF, en una primera parte del artículo se analiza el pronóstico y la estrategia terapéutica actual del CHC, con especial énfasis en los tratamientos curativos, y en la segunda se evalúa la eficacia y complicaciones del tratamiento con RF.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Diagnóstico precoz

El CHC reúne la mayoría de criterios que justifican la aplicación de un programa de vigilancia^{5,8}: *a*) es una enfermedad común, con una mortalidad elevada; *b*) existe una clara población de riesgo que está compuesta por pa-

cientes cirróticos, independientemente de su etiología; *c*) existe un método de diagnóstico precoz útil, la ecografía, con una eficacia diagnóstica en manos expertas superior al 80%; *d*) se dispone de varios tratamientos con intención curativa, como la resección, el trasplante hepático y los tratamientos percutáneos, y *e*) la aplicación de estos programas es coste-efectiva, de acuerdo con estudios experimentales utilizando modelos matemáticos de Markov⁹. La utilización de estos modelos como fuente de evidencia se debe a la ausencia de estudios prospectivos que puedan demostrar la eficacia inequívoca de los programas de vigilancia. Además, dichos estudios son actualmente irrealizables, puesto que el grupo control de no-vigilancia estaría “contaminado” por la práctica de ecografías en el manejo habitual de los pacientes cirróticos.

La mayoría de los pacientes con CHC que se pueden beneficiar de tratamientos con intención radical (alrededor del 30%) han sido diagnosticados en el contexto de un programa de vigilancia. En la actualidad se recomienda la determinación de la alfafetoproteína y la realización de una ecografía con periodicidad semestral a aquellos pacientes cirróticos que, en caso de que se les detectara un CHC, serían tratados con intención curativa¹⁰.

Pronóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular

La detección precoz del CHC se ha asociado a una mejora en las supervivencias de la enfermedad, incluso en ausencia de un tratamiento efectivo (*lead-time bias*)^{5,7}. La supervivencia de los pacientes con CHC depende del estadio tumoral, del grado de deterioro de su función hepática y del tratamiento recibido y la tolerancia al mismo^{7,11}. Estas variables explican que las clasificaciones convencionales de TNM¹² y Child-Pugh¹³ sean clínicamente inútiles en el CHC^{7,14}. La mediana de supervivencia descrita en las series que incluyen a pacientes en distintos estadios evolutivos es cercana a los 6 meses. Existen varios sistemas para estratificar a los pacientes con CHC. La clasificación de Okuda et al¹⁵ ha sido la más utilizada hasta la actualidad, e incluye el tamaño tumoral, la presencia de ascitis y la concentración de bilirrubina y albúmina. Sin

Correspondencia: Dr. J.M. Llovet.
BCLC Group. Unitat Hepatologia. Institut Malalties Digestives.
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: jmllovet@clinic.ub.es

Recibido el 5-11-2000; aceptado para su publicación el 2-2-2001.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 303-311)

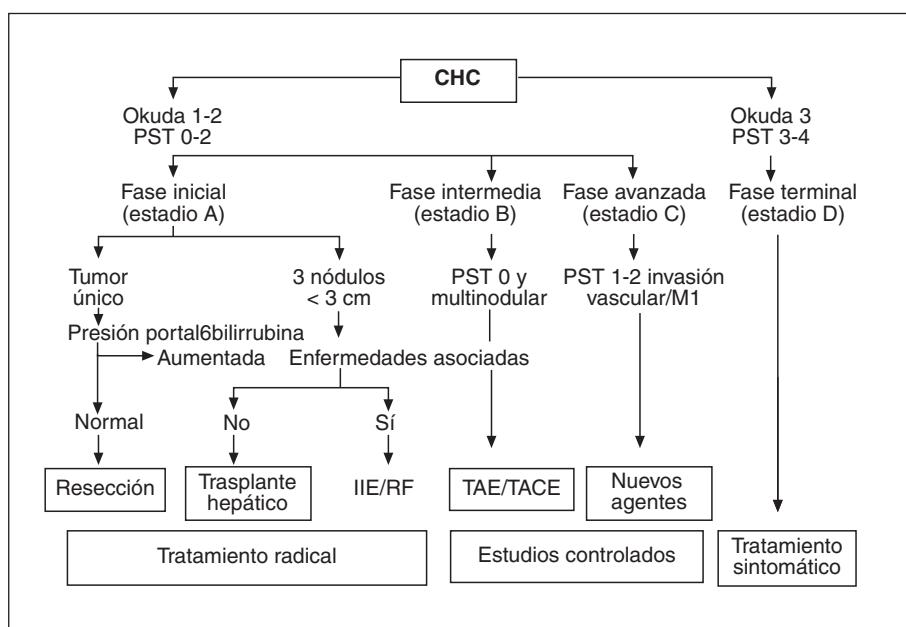


Fig. 1. Esquema terapéutico del carcinoma hepatocelular de acuerdo a la clasificación propuesta por nuestro grupo⁷. IIE: inyección intratumoral de etanol; RF: radiofrecuencia; PST: Performance Status Test.

embargo, en la última década se han publicado nuevas clasificaciones del CHC basadas en series modernas de pacientes que han sido tratados de acuerdo con los criterios actuales^{7,16}. Cabe destacar que estas clasificaciones idealmente deberían incluir las variables que determinan el pronóstico en cada uno de los estadios tumorales: inicial, intermedio, avanzado y terminal.

Recientemente, nuestro grupo ha propuesto una clasificación del CHC en 4 estadios, a la que se asocia un esquema terapéutico (tabla I, fig. 1)⁷. En resumen, se consideran tumores iniciales a los CHC únicos de tamaño ≤ 5 cm, o eventualmente 3 nódulos de tamaño ≤ 3 cm. En estos casos es posible aplicar tratamientos curativos, como la resección hepática, el trasplante hepático o los tratamientos percutáneos, y se espera una supervivencia a los 5 años del 50-80% (tabla II). Los pacientes en estadios intermedios-avanzados recibirán tratamientos paliativos (p. ej., quimioembolización) en el contexto de ensayos clínicos, y pueden presentar una supervivencia a los 3 años del 50%, incluso sin tratamiento, mientras que los que presentan síntomas de la neoplasia o un patrón tumoral invasivo tendrán una expectativa de vida inferior a un año. Finalmente, los pacientes en fases terminales de la

enfermedad, por deterioro del estado general o del funcionalismo hepatocelular, recibirán tratamiento sintomático y presentan una supervivencia media de 3 meses.

Cáncer hepatocelular en estadios iniciales

Resección hepática. La resección y el trasplante se consideran los tratamientos de primera línea en el CHC, aunque no hay coincidencia respecto a la mejor alternativa terapéutica^{17,18}. Mediante la resección se obtienen resultados excelentes en un pequeño subgrupo de pacientes, que en nuestro medio afecta al 5% del total de pacientes con esta neoplasia. Los mejores candidatos a resección presentan tumores únicos de ≤ 5 cm de diámetro con un funcionalismo hepatocelular preservado, bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante^{18,19}. Series europeas y japonesas han comunicado supervivencias a los 5 años de alrededor del 60-70% cuando se aplican dichos criterios restrictivos de selección¹⁷⁻²⁰. Sin embargo, y a pesar de una adecuada selección de los candidatos, la mitad de los pacientes presentan recidiva tumoral a los 3 años, que puede representar tanto un nuevo tumor primario (tumor metacrónico) como la disemi-

TABLA I. Clasificación del carcinoma hepatocelular (CHC) propuesta por nuestro grupo⁷

Estadio	Status tumoral			Función hepática
	PST ⁶⁶	Estadio tumoral	Okuda	
Estadio A: CHC inicial				
A1	0	Único	I	Sin hipertensión portal, bilirrubina normal
A2	0	Único	I	Hipertensión portal, bilirrubina normal
A3	0	Único	I	Hipertensión portal, bilirrubina anormal
A4	0	3 nódulos ≤ 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio B: CHC intermedio	0	Multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio C: CHC avanzado	1-2*	Invasión vascular o CHC extrahepático*	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio D: CHC terminal	3-4**	Cualquiera	III**	Child-Pugh C**

Estadios A y B: deben satisfacer todos los criterios; estadio C: al menos un criterio. *PST1-2 o invasión vascular/CHC extrahepático; estadio D: al menos un criterio, **PST 3-4 o Okuda III/Child-Pugh C; PST: performance status test⁶⁶.

TABLA II. Supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) de acuerdo al estadio tumoral y al tratamiento recibido

Estadio y tratamiento	Supervivencia actuarial		
	1 año	3 años	5 años
Tratamiento radical (estadio A)			
Resección (CHC único, sin hipertensión portal)	91%	87%	74%
Trasplante hepático (CHC único \leq 5cm o 3 \leq 3 cm)	82%	69%	69%*
Tratamiento percutáneo (CHC único no quirúrgico)	95%	70%	54%
Tratamientos paliativos (estadios B y C)			
Estadio B (multinodular asintomático)	54%	28%	7%
Estadio C (sintomático y/o invasión vascular/CHC extrahepático)	80%	50%	16%
Tratamiento sintomático (estadio D)			
Pacientes terminales (Okuda 3 o PST > 3)	29%	8%	0%
Pacientes terminales (Okuda 3 o PST > 3)	10%	0%	0%

*Análisis de la supervivencia de acuerdo con la intención de tratamiento.

nación metastásica del tumor inicial^{18,20}. Algunos autores han sugerido que la administración preventiva de retinoides o de ¹³¹I intraarterial^{21,22} podría reducir la incidencia de recidiva tumoral, aunque dichos datos deben ser confirmados.

Trasplante hepático. El trasplante hepático es un tratamiento excelente para el CHC de tamaño reducido. En teoría, este procedimiento elimina, junto al tumor, toda la enfermedad preneoplásica, y puede aplicarse a pacientes con funcionalismo hepatocelular muy deteriorado. Series recientes en las que se aplican criterios de selección restrictivos (CHC \leq 5 cm, o 3 nódulos \leq 3 cm), obtienen excelentes resultados, con supervivencias a los 5 años del 75%, asociadas a recidivas tumorales marginales (tabla II)^{14,18,23-25}. Estos datos se han obtenido en programas de trasplante tanto de Europa como de los EE.UU. y constituyen en la actualidad los criterios convencionales de selección de candidatos.

A pesar de que el trasplante hepático ha modificado sustancialmente la estrategia terapéutica del CHC, aún persisten numerosos problemas asociados al mismo que limitan tanto su aplicabilidad como su eficacia. En primer lugar, el alargamiento del tiempo de espera ha alcanzado entre 6 y 24 meses, dependiendo de los centros y países, modificando notablemente la supervivencia de los pacientes si se analiza de acuerdo a intención de tratamiento. Considerando que la probabilidad de progresión tumoral es del 70% al año²⁶, es razonable pensar que los pacientes con esta neoplasia puedan presentar durante el seguimiento previo al trasplante alguna contraindicación para el procedimiento. En nuestra unidad, la probabilidad de exclusión durante la lista es del 23% al exceder los 6 meses¹⁸, mientras que otros autores han descrito exclusiones de hasta el 50%²⁷. Estas cifras reducen enormemente la supervivencia de los pacientes incluidos en la lista de trasplante, desvirtuando de manera parcial el beneficio del tratamiento. Para solucionar este problema, la mayoría de centros aplican tratamientos antitumorales durante la lista de espera, como la IIE²⁸, o bien ofrecen otras alter-

nativas terapéuticas, como el trasplante hepático de donante vivo o el trasplante dominó²⁹. Estas alternativas parecen justificadas y son eficientes cuando las listas de espera son superiores a 6 meses^{28,29}.

Tratamiento percutáneo. El tratamiento mediante IIE es el procedimiento más extendido y del que se tiene mayor experiencia en el tratamiento de pacientes con tumores no quirúrgicos³⁰⁻³³. El bajo coste del tratamiento y la simplicidad de la tecnología que requiere han fomentado su uso incluso en centros hospitalarios que no son de referencia para esta enfermedad. El tratamiento requiere la inyección repetida de etanol mediante control ecográfico, hasta obtener la necrosis colicuativa de la tumoración. La mejor manera de evaluar la eficacia antitumoral es la tomografía axial computarizada (TAC) al mes del tratamiento¹⁰. La ausencia de captación intratumoral tras la administración de contraste sugiere la ausencia de tumor residual y se interpreta como respuesta completa. La utilidad de la resonancia magnética (RM) es similar, aunque su uso es más restringido como consecuencia de la menor disponibilidad de equipos de última generación. La utilidad de la angiografía o la ecografía con contraste es discutible.

La IIE es un tratamiento bien tolerado, que consigue una respuesta completa de hasta el 80% en tumores únicos inferiores a 3 cm³⁰⁻³³. Por el contrario, en tumores de 3-5 cm de tamaño se consigue la necrosis completa en la mitad de los casos, y no está indicada en tumores de mayor tamaño³⁰⁻³³. La supervivencia en los pacientes tratados con IIE depende principalmente de la obtención de una necrosis completa y mantenida de la tumoración y, también, del grado de insuficiencia hepatocelular. Así, en los pacientes pertenecientes al grupo A de la clasificación de Child-Pugh, que consiguen una respuesta completa manteniendo la probabilidad de supervivencia a los 5 años, se ha estimado en el 50% (tabla II)^{31,32}. Por contra, no hay evidencias de que el tratamiento consiga modificar la expectativa de vida en pacientes pertenecientes al grupo B o C de dicha clasificación. La recidiva tumoral aparece en la mitad de los casos antes de los 3 años, y no hay evidencias de eficacia de ningún tratamiento preventivo.

Para aumentar la eficacia antitumoral y la supervivencia de estos pacientes se ha propuesto la utilización de técnicas percutáneas alternativas, que se analizaran posteriormente.

Carcinoma hepatocelular en estadio intermedio-avanzado

La mayoría de pacientes con CHC son diagnosticados en fases intermedias-avanzadas de la enfermedad en las que los tratamientos curativos no son útiles⁶. Estos pacientes recibirán tratamientos paliativos en el contexto de ensayos clínicos. Se han publicado alrededor de 50 estudios prospectivos, controlados y aleatorizados en los que se han evaluado distintos agentes terapéuticos para el CHC⁴. La mayoría de estos estudios incluyen un número reducido de pacientes o bien carecen de un grupo control, imprescindible para evaluar los efectos del tratamiento sobre

TABLA III. Tipos de tratamiento percutáneo utilizados en el carcinoma hepatocelular

Método	Mecanismo de necrosis	Experiencia humanos
Inyección intralesional		
Etanol	Desnaturalización proteica, deshidratación celular y trombosis vascular	Amplia
Ácido acético	Desnaturalización proteica y deshidratación celular	Escasa
Suero salino	Hipertermia	Escasa
Sondas génicas	Apoptosis	Nula
Alteración de la temperatura local		
Radiofrecuencia	Hipertermia	> 10 estudios fase II
Láser	Hipertermia	Escasa
Microondas	Hipertermia	Escasa
Ultrasonidos de alta frecuencia	Hipertermia	Nula
Crioterapia	Hipotermia	Escasa

la supervivencia. Los 2 tratamientos más evaluados son la embolización arterial o la quimioembolización³⁴⁻³⁹ y el tratamiento antiestrogénico (tamoxifeno)⁴⁰⁻⁴². Los otros tratamientos han sido abandonados debido a su ineficacia, como la quimioterapia sistémica, o bien han sido evaluados en el contexto de estudios aislados (como interferón, octeótrida o radioterapia), cuyos resultados deben ser confirmados de manera prospectiva⁴.

Embolización arterial. El uso de la embolización arterial se fundamenta en el hecho de que el CHC recibe aporte sanguíneo arterial a través de la arteria hepática, y que cuando ésta se obstruye se consigue una necrosis extensa del tumor. Mediante la obstrucción mecánica de la arteria con distintas sustancias se logra una respuesta parcial (necrosis > 50%) entre el 20-60% de los casos, independientemente de la asociación o no con citostáticos³⁴⁻³⁹. En 6 estudios prospectivos controlados y aleatorizados no se ha demostrado que se pruduzcan beneficios de la embolización o la quimioembolización (con doxirubicina o cisplatino) en términos de supervivencia, a pesar del marcado efecto antitumoral conseguido³⁴⁻³⁹. Esto podría deberse a que el tratamiento puede beneficiar al subgrupo de respondedores y puede perjudicar –en términos de empeoramiento del funcionalismo hepático– al resto. También se podría especular que los tratamientos aplicados no han sido suficientemente agresivos como para permitir el mantenimiento de la respuesta. Se espera que la realización de futuros ensayos clínicos determine el papel definitivo de la embolización como terapéutica del CHC.

Terapia hormonal. La presencia de receptores estrogénicos en hepatocitos tumorales proporcionó la base racional para la evaluación de la eficacia de fármacos antiestrogénicos en los tumores avanzados. Los primeros estudios sugerían que el tamoxifeno se asociaba a un alargamiento de la supervivencia de estos pacientes⁴⁰, aunque estudios posteriores han demostrado que no tiene ningún efecto antitumoral ni tampoco ningún impacto sobre la supervivencia^{41,42}. La ineficacia de esta sustancia puede deberse a la baja expresión de receptores estrogénicos que presenta el CHC, o bien a que expresen receptores mutados. La utilización de otros agentes hormonales, como los antiandrógenos, tampoco se ha asociado a ningún efecto antitumoral.

RADIOFRECUENCIA

Los tratamientos percutáneos son la mejor alternativa terapéutica con intención curativa en pacientes con CHC iniciales no tributarios de cirugía. Estos tratamientos también se aplican como terapia adyuvante en los pacientes con CHC en lista de espera de trasplante hepático, principalmente cuando ésta es superior a 6 meses. Como se ha comentado con anterioridad, la IIE se ha convertido en el tratamiento de referencia de los tumores de tamaño reducido debido a su eficacia, bajo coste y tasa de complicaciones^{4,6}. Sin embargo, la IIE está limitada porque su efectividad disminuye en tumores cuyo diámetro oscila entre los 3-5 cm, en los cuales la respuesta completa se acerca al 50%, mientras que en los tumores > 5 cm dicha respuesta es mucho menor. La pérdida de eficacia se explica por la existencia de septos intratumorales que dificultan la difusión del alcohol, así como por la presencia de pequeñas lesiones satélite que no son eliminadas con el procedimiento convencional. En estos casos se requiere un elevado número de sesiones para completar el tratamiento y el procedimiento resulta difícil incluso para radiólogos expertos.

Tratamientos percutáneos alternativos a la IIE

Durante los últimos años han aparecido distintas alternativas terapéuticas a la IIE que tienen como objeto aumentar la eficacia antitumoral (tabla III)⁴³⁻⁶². De entre todas ellas, la radiofrecuencia ha adquirido una importancia notable puesto que produce un efecto antitumoral al menos parecido a la IIE, con menor número de sesiones que ésta, y tiene la ventaja de que puede aplicarse como tratamiento percutáneo, laparoscópico o en el curso de una laparotomía⁴³⁻⁵⁶. Los restantes tratamientos locales del CHC tienen en la actualidad una aplicación menor o están en fase de investigación. La administración intratumoral de sustancias que producen deshidratación celular y desnaturización proteica, como el ácido acético⁵⁷ o el suero salino caliente⁵⁸, no aporta beneficios claros sobre la IIE y ha sido evaluada en series limitadas de pacientes. Aparte de la RF, han aparecido nuevas tecnologías cuyo mecanismo antitumoral se fundamenta en la alteración de la temperatura celular, bien mediante hipertermia, como láser, microondas o ultrasonidos de alta frecuencia, o bien por hi-

potermia, como la crioterapia^{48,53,56,59-61}. Los tratamientos con láser y con microondas (frecuencia de onda 2.450 MHz) están aún en fase de evaluación, pero ambas técnicas tienen un coste algo mayor que la RF y su eficacia antitumoral parece limitada a tumores reducidos^{56,59,60}. Con estas técnicas sólo se consiguen pequeñas áreas de necrosis, por lo que la finalización del tratamiento requiere la inserción de múltiples sondas intratumorales. El tratamiento con ultrasonidos de alta frecuencia presenta la ventaja de que es la única técnica extracorpórea (transcutánea), aunque su aplicación está en fases experimentales y no hay datos publicados en pacientes con CHC⁵⁶. La experiencia con el tratamiento hipotérmico con crioterapia intraoperatoria en el CHC es mayor^{48,56,61,62}. La base racional de este tratamiento consiste en que se consigue una destrucción irreversible del tejido a temperaturas inferiores a -20 °C. La crioterapia intraoperatoria tiene un coste notablemente mayor que la RF y se ha asociado a un número elevado de complicaciones (20-50%), con una mortalidad relacionada con el tratamiento del 2%^{56,61}. Sin embargo, estos riesgos se están reduciendo con los nuevos equipos de crioterapia por vía percutánea, cuyos resultados son aún preliminares⁶². Por último, la inyección intratumoral percutánea de sondas génicas para alterar la regulación molecular del cáncer está en fases preliminares de investigación, y no hay experiencias comunicadas en pacientes con CHC⁶³.

Mecanismo de acción de la radiofrecuencia

La RF tiene como ventaja teórica en comparación a la IIE que su eficacia antitumoral no depende de la difusión tisular, y que el tratamiento puede completarse en una o 2 sesiones. El mecanismo de acción de la RF se fundamenta en la generación de ondas (450-500 KHz) producidas por el paso de una corriente alterna a través del electrodo, que se liberan en el interior del tumor produciendo una agitación iónica intracelular que desencadena el calentamiento del tejido.

Tras numerosos estudios experimentales, la RF se usó por primera vez en humanos para el tratamiento del CHC en 1993⁴³. La tecnología inicial consistía en un electrodo monopolar conectado a un generador de corriente, en cuyo extremo terminal había una aguja de 1-3 cm de longitud y de 15-18 G de diámetro que se introducía en el tumor. Este sistema sólo permitía la eliminación de las células tumorales localizadas alrededor de dicha aguja formando una elipse con un diámetro máximo de 1,6 × 3,6 cm, cuando la temperatura alcanzada era superior a 50 °C. Este límite de difusión del calor era una consecuencia del calentamiento excesivo de las células, incluso a temperaturas superiores a 100 °C, y su posterior ebullición, fenómeno que aumentaba la impedancia del tejido impidiendo la difusión térmica a su través⁴⁴.

Se han producido múltiples avances tecnológicos con objeto de incrementar el volumen de la necrosis colicuativa celular a tumores de tamaño cada vez mayor (4-5 cm), intentando eliminar los septos intratumorales y crear un margen de seguridad peritumoral de 5-10 mm⁴⁵⁻⁵⁴. En pri-

Fig. 2. Dispositivo de radiofrecuencia con electrodo único con aguja de 17 G con refrigeración interna (Radionics; Burlington, Mass.).

mer lugar se ha modificado la tecnología de los aparatos con electrodos únicos (Radionics; Burlington, Mass), mediante un mecanismo interno de refrigeración constante de la aguja con una perfusión de suero salino frío (*cooled-tip device*), que garantiza el enfriamiento de la punta a una temperatura de alrededor de 20 °C y la difusión de calor sin alcanzar temperaturas de ebullición⁵⁰ (fig. 2). Esta innovación ha permitido alcanzar una temperatura estable de 70-80 °C durante un tiempo suficiente, estimado en un mínimo de 6 min, para la obtención de una necrosis completa. Asimismo, para aumentar el diámetro límite de necrosis conseguido inicialmente se han diseñado agujas de mayor envergadura utilizadas solas o como *cluster* (tres agujas) asociadas a la aplicación de corriente pulsada^{51,53,56}. Dichas agujas deben hallarse equidistantes entre sí unos 1,5 cm, puesto que su emplazamiento a distancias superiores se asocia a la aparición de lesiones colicuativas separadas con áreas interlesionales milimétricas de tumor activo. Finalmente, para evitar que el flujo sanguíneo reduzca, por enfriamiento, la necrosis en zonas tumorales yuxtavasculares se ha evaluado la utilidad de la RF percutánea asociada a la interrupción del flujo arterial o venoso⁴⁶.

Como alternativa al electrodo único se han diseñado distintos dispositivos de terminal múltiple con 4-12 agujas en forma de gancho en J, suficientes para conseguir un diámetro de necrosis aceptable^{45-49,53,54}. Actualmente hay comercializados 2 sistemas de agujas múltiples: un sistema de 4-9 agujas retráctiles con un transmisor de la temperatura en cada uno de los extremos (RITA system; Radiofrequency Interstitial Thermal Ablation Medical System, Mountain View, CA, EE.UU.)^{45,46,54} y otro sistema de 10-12 agujas curvas con detectores de impedancia en el extremo de las mismas (Radiotherapeutics device, RF 2000 System, RadioTherapeutics Corp, Mountain View, CA, EE.UU.)^{47-49,56}. Tanto los aparatos de aguja única como múltiple han incrementado la potencia inicial de 26 W hasta los 100-200 W utilizados actualmente. Hasta la fecha no hay evidencias de una ventaja definitiva del diseño de una aguja o un tipo de técnica sobre el resto⁵⁶.

TABLA IV. Estudios fase II del tratamiento del carcinoma hepatocelular tratados mediante radiofrecuencia percutánea o intraoperatoria. Respuesta terapéutica y complicaciones

Autor, año y referencia bibliográfica	N	Estadio tumoral	Modelo (n.º agujas)	Técnica
Rossi, 1996 ⁴⁴	39	≤ 3 cm	Mono/bipolar (1)	P
Rossi, 1998 ⁴⁵	23	≤ 3,5 cm	RITA (4)	P
Livraghi, 1999 ⁵⁰	42	≤ 3 cm	Radionics (1)	P
Rhim, 1999 ⁵⁴	25	≤ 5 cm	RITA (4)	P
Curley, 1999 ⁴⁷	48	≤ 3 cm	Radiotherapeutics (10)	L,P
Livraghi, 2000 ⁵¹	114	3-9 cm	Radionics (3)	P
Curley, 2000 ⁴⁹	110	Multinodular	Radiotherapeutics (10)	L,P, La
Rossi, 2000 ⁴⁶	62	3,5-8,5 cm	RITA (4)	Ocl-P
Llovet, 2000 ⁵⁵	32	≤ 5 cm	Radionics (1)	P
	Respuesta completa (%)	Complicaciones (diseminación)	Media seguimiento (meses)	
Rossi, 1996	100%	2% (no)	23	
Rossi, 1998	100%	2% (no)	10	
Livraghi, 1999	90%	10% (no)	10	
Rhim, 1999	69%	10% (no)	8	
Curley, 1999	—	5% (no)	15	
Livraghi, 2000	47%	5% (no)	10	
Curley, 2000	—	12% (no)	19	
Rossi, 2000	82%	— (no)	12	
Llovet, 2000	76% (≤ 3 cm)	20% (12%)	10	

P: percutáneo; La: laparoscopia; L: laparotomía; Ocl-P: tratamiento percutáneo tras oclusión vascular arterial (embolización, n = 22) o portal (balón, n = 40).

Técnica de la radiofrecuencia

La ablación con RF puede utilizarse por vía percutánea, laparoscópica o intraoperatoria. A pesar de ello, las contraindicaciones del tratamiento con RF son mayores que para la IIE e incluyen, además de las convencionales del tratamiento percutáneo (ascitis a tensión, recuento plaquetario ≤ 50.000 /ml, actividad de protrombina $\leq 50\%$), la arritmia cardíaca y la localización del tumor cerca de vasos venosos principales (≤ 1 cm) o secundarios ($\leq 0,5$ cm), localización hiliar, o cercana al corazón, intestino o vesícula biliar.

La ablación percutánea se realiza con anestesia local y bajo sedación consciente, mediante guía con ecografía a tiempo real, aunque también puede usarse el TC abdominal o la RM⁵⁶. Generalmente se utiliza un electrodo de entre 14-18 G con una punta de aguja de 2-4 cm en el extremo terminal que se ubica en el centro de la lesión tumoral, conectada a un generador eléctrico con potencia entre 100-200 W. El control de la potencia administrada se regula de acuerdo a la impedancia o la temperatura (dependiendo del tipo de dispositivo) registrada en el extremo de la aguja. En caso de utilizarse los electrodos con refrigeración interna mediante suero salino, éste se propulsa gracias a una bomba peristáltica que infunde el suero a temperatura de 0-5 °C, para mantener una temperatura en el extremo de la aguja de 20 °C (volumen total ≤ 2 l/sesión). En general se requieren entre 1 y 2 sesiones para completar el tratamiento, y en cada sesión pueden realizarse varias inserciones sucesivas. El tiempo medio para completar el tratamiento oscila entre 15-60 min, dependiendo del tamaño de la lesión^{53,54,56}.

Fig. 3. A: TC espiral con contraste previo al tratamiento. Carcinoma hepatocelular único hipervasicular de 26 mm de diámetro situado en lóbulo hepático izquierdo. B: TC espiral con contraste realizado al mes del tratamiento. Lesión hipodensa sin captación de contraste que ha disminuido de tamaño, compatible con respuesta completa radiológica.

Efecto antitumoral de la RF

En los últimos años se han publicado más de 10 estudios en los que se ha utilizado la ablación con RF para el tratamiento primario del CHC (tabla IV)^{44-47,49-51,54,64}. La eficacia antitumoral de la RF en estos estudios depende de la técnica empleada y del tamaño de las lesiones tratadas. En principio, la eficacia está relacionada con el diámetro del tumor, como también ocurre con la IIE. Se consiguen respuestas completas en cerca del 70-90% de los tumores únicos de ≤ 3 cm de diámetro, tanto con el empleo de electrodos únicos con enfriamiento de la aguja como con la asociación de múltiples agujas en J⁵³⁻⁵⁶ (fig. 3). En cambio, para el tratamiento de tumores de mayor tamaño se ha empleado el *cluster* de 3 agujas⁵¹, la interrupción del flujo vascular mediante la embolización arterial o el taponamiento venoso con balón⁴⁶, o bien el electrodo con 10 agujas en J⁴⁹. La respuesta completa obtenida en tumores entre 3-8 cm disminuye al 26-80%, aunque esta variabilidad en las cifras debe interpretarse con precaución^{46,49,51}. La mayoría de estudios definen la respuesta exclusivamente en función del resultado obtenido median-

TABLA V. Variables asociadas a la diseminación neoplásica en 32 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) tratados mediante radiofrecuencia en nuestra unidad⁶⁵

Variables	Diseminación (n = 4)	No diseminación (n = 28)	p
Edad (años)	70 ± 2	67 ± 1	NS
Sexo (varón/mujer)	2/2	18/10	NS
Clasificación Child-Pugh (A/B/C)	4/—	20/7/1	NS
Tratamiento primario			
CHC/adyuvante pre-TOH	4/—	26/2	NS
AFP (ng/ml)			
(≤ 10/10-100/ > 100 ng/ml)	0/3/1	20/5/3	0,01
Tamaño tumoral (mm)	33 ± 5	27 ± 1	NS
Localización subcapsular (%) ^a	4 (100%)	7 (25%)	0,009
Hematoma sub/extracapsular			
post-RF (%)	2 (50%)	2 (7%)	NS
Grado de diferenciación (I-II/III) ^b	2/2	21/—	0,02
Características del procedimiento			
Número de sesiones	1,5	1,21	NS
Número de inserciones	2,2 ± 0,7	1,9 ± 1,2	NS
Duración del tratamiento (min)	30 ± 12	21 ± 2	NS

^aLocalización subcapsular: ≤ 1cm de la cápsula hepática. ^bI: bien diferenciado, II: moderadamente diferenciado, y III: pobemente diferenciado (n = 27). TOH: trasplante hepático; RF: radiofrecuencia.

Fig. 4. Tumoración de unos 6 cm de diámetro extrahepática y yuxtacapsular, con captaciones de contraste intratumoral, correspondiente a diseminación en el trayecto de la aguja de un carcinoma hepatocelular mal diferenciado subcapsular tratado con radiofrecuencia. La zona tratada aparece como área hipodensa en segmento 6.

te la TC espiral o la RM al mes de la finalización del mismo. Sin embargo, es bien sabido que la respuesta completa radiológica no siempre tiene correlación con la desaparición completa del tumor en el estudio patológico, donde pueden observarse restos de actividad neoplásica indetectables por las técnicas de imagen. Cuando se evalúa la respuesta completa mantenida mediante un seguimiento radiológico adecuado al menos durante un año tras el tratamiento, la recidiva local afecta al 10-20% de casos.

Una de las ventajas atribuidas a la ablación con RF es que presenta una eficacia antitumoral superior a la IIE. Sin embargo, el único estudio que compara la eficacia de ambas en pacientes con tumores únicos ≤ 3 cm objetiva respuestas completas del 90% para RF y del 80% para IIE, sin diferencias significativas⁵⁰. Por tanto, con los datos disponibles en la actualidad no se puede concluir que la RF tenga un efecto antitumoral mayor, siendo su principal ventaja que requiere un menor número de sesiones, entre 1 y 2, para conseguir un efecto antitumoral parecido. Por último, se ha comunicado la utilización de la ablación con RF como tratamiento adyuvante del CHC en la lista de espera del trasplante hepático⁴⁹, principalmente en los EE.UU., aunque no existen datos publicados consolidados al respecto.

Complicaciones de la radiofrecuencia

La mortalidad relacionada con la ablación con RF es inferior al 1%, mientras que su morbilidad oscila entre el 5-25% y es notablemente superior a la registrada con IIE⁵³⁻⁵⁶. Las complicaciones más graves son la hemorragia (hematoma subcapsular o extrahepático, hemoperitoneo), la cole-cistitis, la trombosis portal, el neumotórax y la diseminación tumoral, mientras que las complicaciones menores más frecuentes son el dolor abdominal y la fiebre⁵³⁻⁵⁶. Cabe destacar que hasta la actualidad no se habían publicado ca-

sos de diseminación neoplásica en el trayecto de la aguja. En un estudio en fase II realizado por nuestro grupo evaluamos la RF como tratamiento primario del CHC único no quirúrgico⁶⁴. De los 43 potenciales candidatos, 32 pacientes recibieron el tratamiento (aplicabilidad del 75%), mientras que los 11 restantes quedaron excluidos debido a la localización del tumor (cercana a grandes vasos, zona hiliar, corazón, intestino y vesícula). Alrededor del 25% de los pacientes tratados presentaron algún tipo de complicación, entre las que destacan la diseminación iatrógena de la neoplasia que se detectó en 4 pacientes (12%) a los 4-18 meses tras el tratamiento (fig. 4). Estas cifras coinciden con las observadas por Lees et al⁶⁵ en un estudio reciente con 56 pacientes con metástasis hepáticas tratadas mediante RF percutánea, donde también se observaron 7 (12%) diseminaciones neoplásicas relacionadas con la técnica. En nuestro estudio, la localización subcapsular, las concentraciones basales de AFP y el grado de diferenciación celular se asociaron a la aparición de diseminación (tabla V). El mecanismo por el que se producen estas diseminaciones podría relacionarse con la hemorragia tumoral que se asocia al procedimiento y que algunos autores han descrito en hasta el 30% de los pacientes⁴⁷. Dicho sangrado arrastraría las células neoplásicas a lo largo del trayecto de la aguja y, en caso de localización subcapsular y/o presentar un patrón tumoral agresivo, favorecería la aparición de implantes tumorales. A raíz de estos hallazgos, y dada la eficacia de la IIE, actualmente restringimos el uso de RF como tratamiento primario del CHC a aquellos tumores que no presentan ningún factor adverso, mientras que el procedimiento está contraindicado en pacientes que se encuentran en lista de espera de trasplante hepático.

Supervivencia

Desde un punto de vista clínico no se dispone en la actualidad de suficientes datos para evaluar el objetivo princi-

pal del tratamiento con RF, que es el potencial impacto sobre la supervivencia de los pacientes tratados, principalmente cirróticos pertenecientes al grupo A o B de la clasificación de Child-Pugh con tumores únicos no quirúrgicos. Esto es debido a que la mayoría de estudios publicados presentan medianas de seguimiento inferiores a 20 meses⁴⁵⁻⁵², lo que imposibilita la estimación de la supervivencia a 5 años y su confrontación con la publicada del 50% en pacientes Child-Pugh A respondedores al tratamiento con IIE^{31,32}. Asimismo, se ha estimado que la probabilidad de recidiva tumoral tras RF es del 40% a los 3 años, parecida a la observada tras IIE, aunque la limitación de seguimiento en la mayoría de estudios recomienda analizar dichas cifras con precaución⁴⁴. En este sentido, el Panel de Expertos en CHC de la European Association for the Study of the Liver (EASL) recomendó recientemente la realización de un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en el que se comparara el tratamiento convencional con IIE con las alternativas terapéuticas percutáneas disponibles en la actualidad¹⁰. El objetivo principal de dicho estudio sería el análisis de la supervivencia, y los objetivos secundarios el análisis del efecto antitumoral, la incidencia de complicaciones y el coste-beneficio del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- El-Serag H, Mason A. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750.
- Bosch X, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semi Liver Dis* 1999; 19: 271-285.
- Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 675-680.
- Llovet JM, Bruix J. Early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 991-1008.
- Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1999; 13: 623-635.
- Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 259-262.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 329-339.
- Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pedi Hem Onco* 1992; 14: 117-128.
- Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in Western patients with Child-Pugh Class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 171: 422-434.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001 (en prensa).
- Johnson P, Bruix J. Hepatocellular carcinoma and the art of pronostication. *J Hepatol* 2000; 31: 1006-1008.
- International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. (5.^a ed.). Nueva York: Wiley- Liss, 1997; 74-77.
- Pugh RHN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-664.
- Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572-1577.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rachid A, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol* 1999; 31: 133-141.
- Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019-1021.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
- Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagán JC et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111; 1018-1022.
- The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular cancer in Japan. *Cancer* 1994; 74: 2772-2780.
- Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki TK et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1996 13; 334: 1561-1567.
- Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 797-801.
- Mor E, Tur Kaspa R, Sheiner P, Shwartz ME. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 129: 643-653.
- Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semi Liver Dis* 1999; 19: 311-322.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M, Sala M et al. Prospective follow-up of untreated hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67.
- Schwartz M, Sung M, Emre S. Liver transplantation for hepatocellular carcinomas > 5 cm diameter: results of a multimodality protocol [resumen]. En: Abstracts of the 23rd Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons, Chicago, mayo 1997.
- Llovet JM, Mas X, Aponte J, Fuster J, Navasa M, Bruix J. Radical treatment of hepatocellular carcinoma during the waiting list for orthotopic liver transplantation: a cost-effectiveness analysis on an intention-to-treat basis. *Hepatology* 1999; 30: 223A.
- Sarasin F, Majno P, Llovet JM, Bruix J, Mentha J, Hadengue A. Liver donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-1079.
- Vilana R, Bruix J, Brú C, Ayuso C, Solé M, Rodés J. Tumor sizes determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 353-357.
- Llovet JM, Bruix J, Capurro S, Vilana R, for the Barcelona Clínic Liver Cancer Group. Long-term survival after ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in 100 cirrhotic patients. Relevance of maintained success. *J Hepatol* 1999; 30: 100A.
- Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108.
- Bruix J, Llovet JM. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1999; 13: 611-622.
- Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañà X, Brú C, Ayuso MC et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-1583.

35. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Dehry S, Rougier P et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 1990; 11: 181-184.
36. Group d'Etude et de Traitement de Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-1261.
37. Pelletier G, Dureux M, Gay F, Luboinsky M, Hagege H, Dao T et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 129-134.
38. Madden M, Kringe J, Bailey S, Beningfield SL, Geddes C, Werner ID et al. Randomized trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut* 1993; 34: 1598-1600.
39. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 453-456.
40. Martínez Cerezo FJ, Tomás A, Donoso L, Enríquez J, Guarner C, Balanzó J et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994; 20: 702-706.
41. Castells A, Bruix J, Brú C, Ayuso C, Roca M, Boix L et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995; 109: 917-922.
42. CLIP Group. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 17-20.
43. Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Interv Radiol* 1993; 8: 97-103.
44. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 1996; 167: 759-768.
45. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR* 1998; 170: 1015-1022.
46. Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchiano A, Fornari F et al. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217: 119-126.
47. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, 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.
48. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999; 178: 592-599.
49. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232: 381-391.
50. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661.
51. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-768.
52. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000; 88: 2452-2463.
53. Grasso A, Watkinson AF, Tibballs JM, Burroughs AK. Radio-frequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma—a clinical viewpoint. *J Hepatol* 2000; 33: 667-672.
54. Rhim H, Dodd GD 3rd. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 221-229.
55. De Sanctis JT, Goldberg SN, Mueller PR. Percutaneous treatment of hepatic neoplasms: a review of current techniques. *Cardiovasc Interv Radiol* 1998; 21: 273-296.
56. Dodd G III, Soulé M, Kane R, Livraghi T, Lees W, Yamashita Y et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *RadioGraphics* 2000; 20: 9-27.
57. Honda N, Guo Q, Uchida H, Ohishi H, Hiasa Y. Percutaneous saline injection therapy for hepatic tumors: an alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 1994; 190: 53-57.
58. Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, Fujiwara K. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 67-72.
59. 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: 1663A.
60. 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: 1159-1164.
61. Steifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *JR Coll Surg Edinb* 1998; 43: 141-154.
62. Dionne G, Dufour M, Morin J, Moisan C. MR guided cryosurgery of liver tumors with MnDPDP: AS pilote study. *Galil Medical-IRAD Abstracts-June 2000*, 5-7.
63. Sangro B, Ruiz J, Qian C, Prieto J. Terapia génica en las enfermedades hepáticas. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 394-402.
64. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi Ll, Salmerón JM, Sala M et al. Increased risk of tumor seeding after radiofrequency thermal ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33: 1124-1129.
65. Lees W, Gillams A. Complications of radiofrequency and laser ablation in liver metastases: incidence and management. *Eur J Radiol* 2000; 1 (Supl 1): 260.
66. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993; 67: 773-775.