

# Termoablación por radiofrecuencia de tumores hepáticos

Roberto G. Lambertini

## INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos primarios y secundarios más frecuentes que afectan el hígado son el hepatocarcinoma (HCC) y las metástasis de carcinoma colorrectal y es sabido que la única terapéutica con potencial curativo es la resección quirúrgica. Desafortunadamente, menos del 30% de los pacientes con este tipo de patología es candidato a la resección, ya que existen factores tales como la localización irresecable, la baja reserva hepática o una mala condición clínica que contraindican la cirugía.

Estos pacientes, en quienes la quimioterapia y radioterapia jugaban un rol por lo general paliativo, se vieron beneficiados durante años por terapias alternativas mínimamente invasivas, como por ejemplo la quimioembolización y la alcoholización, las cuales demostraron sin duda mejorar la sobrevida.

Progresivamente, fueron desarrollándose otras técnicas ablativas percutáneas, las cuales actuaban mediante mecanismos químicos, como por ejemplo la inyección con ácido acético o agua caliente, o por mecanismos físicos, como es el caso de la crioablación y la termoablación.

Los métodos que utilizan calor como agente necrotizante (termoablación), como es el caso de la radiofrecuencia (RF), las microondas y el láser, fueron los más desarrollados durante la última década. Estas técnicas permiten la destrucción total del tumor sin necesidad de removerlo y con mínimo daño al tejido vecino. La RF ha sido sin duda el método más difundido, y su eficacia ha sido probada en el seguimiento a varios años.

## MECANISMO DE ACCIÓN

La RF es una corriente alterna cuya longitud de onda es de 200-1200 MHz. Cuando esta energía se aplica sobre un tejido por medio de un electrodo (aguja), se produce una agitación de los iones que tienden a seguir el sentido de la corriente alterna. Esta agitación iónica produce una fricción, la cual se traduce en calor, elevando la temperatura de las células hasta los 90-100° C.

El efecto térmico sobre las células varía de acuerdo con la cantidad de energía entregada y con el tiempo de exposición. Es así que hasta los 42° C de temperatura ocurre la homeostasis, a los 45° C se produce un daño celular irreversible luego de varias horas de exposición, a los 55° C el daño ocurre en 4-6 minutos, entre 60-100° C ocurre coa-

gulación tisular inmediata y entre los 100 -110° C carbonización y vaporización. La muerte celular se produce en todos los casos por necrosis de coagulación.

Dado que el campo de acción de un electrodo simple no supera los 5 mm de radio y los nódulos a tratar son por lo general de dimensiones superiores, se han desarrollado diferentes tipos de dispositivos capaces de aumentar el área de necrosis. Estos son los electrodos expansibles (RITA, *Radiotherapeutics*, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, EE.UU.) y aquellos con circuito interno de agua fría (*Radionics*, Tyco, Burlington, Massachusetts, EE.UU.). En el primer caso, los dispositivos corresponden a agujas de grueso calibre (15 gauge) las cuales una vez ubicadas en el centro del nódulo se abren en su extremo distal, permitiendo la salida de varios ganchos metálicos a modo de "paraguas" que engloban el área de tejido que será necrosado (Fig. 1). Existen en el mercado dispositivos con un diámetro de 2 a 5 cm. de apertura.

El otro sistema (*Radionics*) es una aguja más fina (17 gauge) que tiene en su interior un circuito de agua helada conectado a una pequeña bomba que la hace circular. Habitualmente, el tejido transmite el calor entregado por el electrodo ofreciendo cierta resistencia (impedancia). Dicha resistencia aumenta a medida que va incrementándose la temperatura del tejido, impidiendo que el calor se extienda a toda el área deseada (carbonización del tejido vecino a la aguja). El electrodo frío mantiene el tejido vecino con baja temperatura (= baja resistencia) permitiendo una mayor difusión del calor y un mayor radio de necrosis. Tanto el electrodo frío como el expansible han sido ampliamente utilizados en la práctica médica, demostrando similar eficacia. Los sistemas expansibles son más económicos que los de aguja fría y su utilización también es más sencilla.

## INDICACIONES

La RF está indicada en pacientes portadores de tumores primarios o secundarios del hígado que no puedan verse beneficiados con una cirugía. Si bien ha sido aplicada especialmente en HCC y metástasis (MTS) colorrectales, ha demostrado también ser de utilidad en el tratamiento de MTS de estómago, páncreas, riñón, mama, tumores neuroendócrinos, etc.

Quedan excluidos aquellos pacientes con enfermedad

extrahepática, trombosis portal, ictericia obstructiva (riesgo de bilomas y fístulas biliares) y lesiones vecinas a estructuras que puedan verse dañadas por el calor, como por ejemplo las vísceras huecas, el tronco biliar principal y la vesícula.

Los criterios de exclusión con respecto al tamaño y cantidad de lesiones se han ido modificando con el tiempo, debido al advenimiento de electrodos de mayor diámetro y poder necrotizante. Actualmente se incluyen pacientes con un límite de 4 a 5 lesiones menores de 3 cm o hasta 3 lesiones menores de 4 a 4,5 cm. Para evitar recurrencias, debe darse un margen periférico de seguridad de por lo menos 0,5 mm, especialmente en las MTS, ya que carecen de cápsula.

### PROCEDIMIENTO

La técnica de termoablación es similar a la de una biopsia percutánea, utilizando como guía al ultrasonido (US) o a la tomografía axial computada (TAC). Si bien pueden uti-

lizarse cualquiera de las dos modalidades, el US es universalmente el método de elección, ya que es más versátil, rápido, permite posicionar la aguja en tres dimensiones (la TAC sólo en dos), tiene imagen en tiempo real y no emite radiación ionizante. La TAC sólo está indicada frente a lesiones no visibles con el US.

Los procedimientos se realizan con anestesia general, bajo condiciones de esterilidad y la duración es de aproximadamente 60-120 minutos, dependiendo del número de nódulos existentes.

En ocasiones, pueden presentarse pacientes con trastornos de la coagulación, en los cuales es necesario suministrar plaquetas o plasma. Esto es más frecuente en pacientes con hepatopatía crónica, portadores de HCC.

Cada nódulo es tratado individualmente con varias sesiones continuadas de 15 minutos de duración, en un mismo procedimiento, y la cantidad de sesiones por nódulo estará determinada por su volumen. Si el nódulo es pequeño y queda incluido totalmente dentro del campo de la aguja,

**Figura 1.** Equipamiento para termoablación por radiofrecuencia.

A) Electrodo/aguja expansible en posición abierta y cerrada. B) Generador "Radiotherapeutics". C) Ubicación del electrodo en el centro del nódulo con margen de seguridad. D) Procedimiento de inserción de la aguja bajo guía ecográfica.



dos sesiones serán más que suficientes. Si en cambio la lesión es de mayor diámetro que la apertura de la aguja, deberán entonces aplicarse múltiples sesiones, cuya distribución comprenda todos los sectores del nódulo, con el margen necesario para evitar la recurrencia local.

Cuando existe una estructura vascular en contacto con algún sector del nódulo (generalmente vasos mayores de 0,5 mm), el flujo sanguíneo actúa como "radiador" llevándose el calor de dicho sector e impidiendo una necrosis completa del nódulo. En estos casos puede simultáneamente colocarse un balón endovascular con guía angiográfica para detener intermitentemente el flujo sanguíneo del vaso en forma selectiva y lograr así la necrosis necesaria. Este método de oclusión vascular comenzó a ser utilizado por Rossi y Garbagnatti (Milán, Italia) en 1998, aplicado tanto en venas suprahepáticas como en la arteria hepática.

Luego del tratamiento, el paciente queda hospitalizado durante 24 horas con indicación de analgésicos, especialmente durante las primeras horas. La indicación de profilaxis antibiótica es discutida, aunque está indicada en todos aquellos pacientes con riesgo de colonización de la vía biliar (cirugía de derivación, etc.) dado que con mayor frecuencia generan abscesos en el área tratada.

Dentro de las primeras horas posteriores al tratamiento y durante 2 a 7 días puede presentarse el "síndrome post-ablación" que consiste en febrícula y malestar general. La duración de este cuadro está relacionada con el tamaño del área de necrosis, pudiendo llegar a durar 2 a 4 semanas

en lesiones de gran tamaño. Es un síndrome autolimitado y su tratamiento debe ser sintomático.

El paciente puede volver a ser tratado cuantas veces sea necesario, tanto en un mismo nódulo como en nuevas lesiones que surjan.

La RF también puede efectuarse en forma intraoperatoria, siendo una invaluable herramienta para el cirujano ante el hallazgo palpatorio o ecográfico de una lesión hepática irresecable en pleno acto quirúrgico. También se puede aplicar en forma programada cuando existen varias lesiones hepáticas, algunas de ellas resecables y otras no. En ese caso, luego de la resección se aplica la RF intraoperatoria a aquellas lesiones que no puedan ser resecadas.

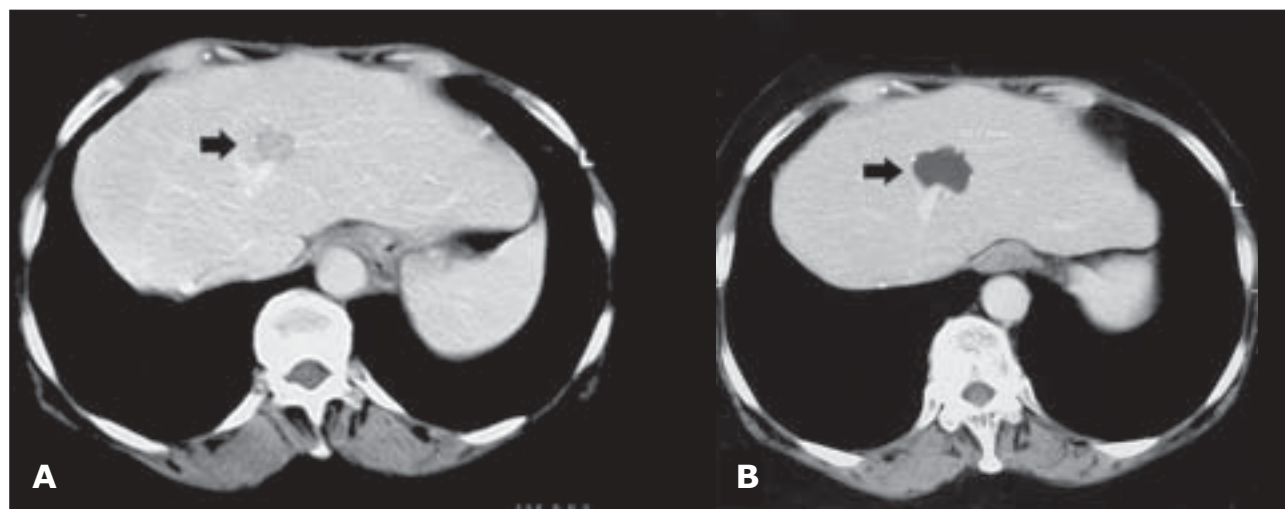
#### EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Los estudios de evaluación tienen como objetivo, en un primer término (30 días), determinar que el nódulo haya sido tratado en forma completa (Fig. 2) y luego, en controles sucesivos (3, 6, 12 y 24 meses), detectar las recurrencias.

No es posible determinar con un estudio de US, TAC ni RMI (resonancia nuclear magnética) que persistan células viables en un nódulo tratado, a menos que se administre un contraste endovenoso. El tejido necrótico no capta contraste, por lo que la existencia de tinción de un área del nódulo indicará que el tratamiento es insuficiente y deberá programarse un nuevo procedimiento.

Los métodos de elección para el control posterior al tratamiento son la TAC con contraste endovenoso y la RMI

**Figura 2.** Tratamiento de una metástasis hepática. A) Tomografía axial computada con contraste en fase portal de control en una paciente con hepatectomía parcial por metástasis de carcinoma de colon. Se observa una nueva lesión metastásica en el hígado remanente (flecha). B) Misma paciente 30 días luego de ser tratada con radiofrecuencia. Se observa un área de necrosis de mayor diámetro que el nódulo primitivo (flecha) demostrando tratamiento completo.



con gadolinio. En los últimos años, los contrastes ultrasonográficos han demostrado ser muy eficaces, pero su uso no está autorizado aún en nuestro país.

El ultrasonido Doppler sin contraste endovenoso no es lo suficientemente sensible como para descartar recidivas, especialmente en lesiones originalmente hipovascularizadas.

La biopsia del nódulo tratado tampoco es un buen método de control de respuesta al tratamiento, ya que puede dar falsos negativos en el caso de pasar por alto con la aguja el área de la recidiva, o falsos positivos cuando toma tejido hepático perinodular reactivo que puede confundirse con un HCC bien diferenciado.

Es importante contar con estudios contrastados recientes, ya que es la única forma de compararlos en forma detallada con los resultados. Siempre es conveniente realizar los controles con el mismo método utilizado antes del tratamiento (TAC o RMI) y en lo posible con una técnica similar.

Una situación especial ocurre con los HCC. Normalmente el parénquima hepático recibe un 80% de flujo de la vena porta y un 20% de la arteria hepática. En los HCC, en cambio, esta relación se invierte y por dicha razón, dado que su irrigación es principalmente arterial, es indispensable estudiarlos con el contraste en la fase arterial (inicial) ya que sólo en esta fase serán distinguibles del resto del parénquima (Fig. 3). Por el mismo motivo, los controles posteriores a la RF pueden dar falsos negativos si no se evalúan con esta técnica.

## RESULTADOS

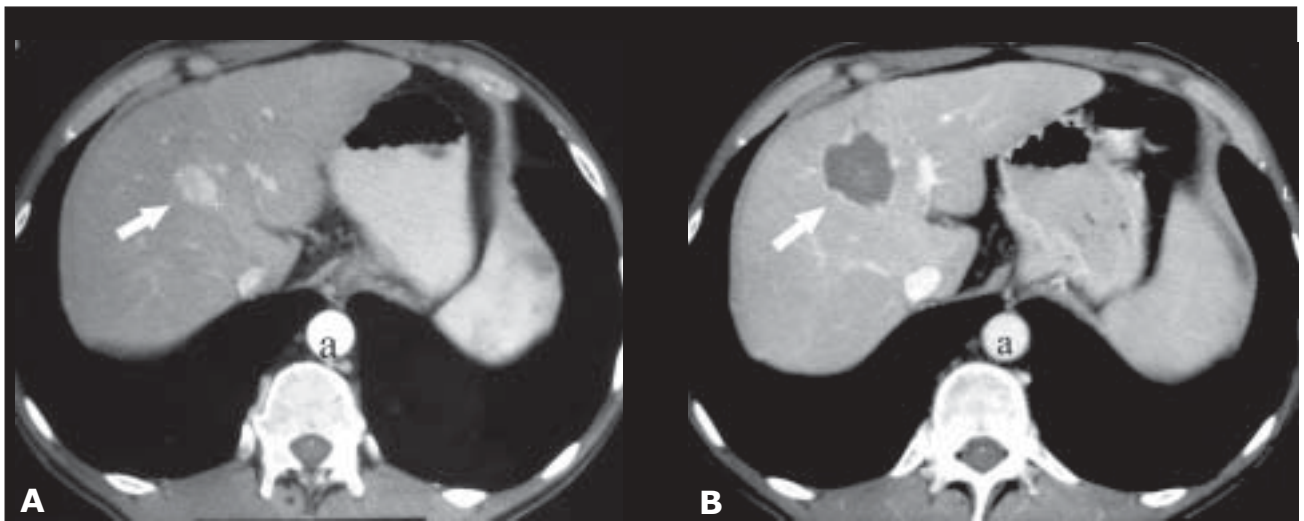
La mayoría de las publicaciones coinciden en los resultados del tratamiento con RF. Solbiati y col., en una serie de 117 pacientes tratados con MTS de cáncer colorrectal, detectaron una supervivencia de 96%, 69% y 42% a 1, 2 y 3 años, respectivamente. El índice de recurrencia local es de 19% en nódulos menores de 3 cm y de 43% en nódulos menores de 5 cm. Las recurrencias se presentan durante los primeros 18 meses del tratamiento.

La sobrevida de los pacientes con MTTs de colon sin resección quirúrgica ni RF no supera el 1% a 5 años y la quimioterapia sistémica, la radiación y la alcoholización no logran mejorar estas expectativas. Luego de la aplicación de RF, el índice de supervivencia a 5 años es de aproximadamente 30%.

Los resultados en el tratamiento de los HCC difieren al de las MTS debido a que la terapia se aplica directamente en el tumor primario y se trata de nódulos que responden mejor a la aplicación de calor, ya que tienen una cápsula fibrosa que lo concentra. No obstante, aun con una buena respuesta al tratamiento local, la supervivencia de estos pacientes está regida por la aparición de nuevos tumores y el deterioro de su enfermedad de base.

Lencioni y col. publicaron una serie de 206 pacientes portadores de HCC < 5 cm tratados con RF, cuya supervivencia fue del 97%, 71% y 48% a 1, 2 y 3 años, respectivamente. En las series de Livraghi y Solbiati, la ablación de los HCC es completa en el 90% de los casos cuando los nódulos son inferiores a los 3 cm y en el 70% cuando

**Figura 3.** Tratamiento de un hepatocarcinoma. A) Tomografía axial computada con contraste endovenoso en fase arterial de control en un paciente con HCV y VIH. Se observa un nódulo que capta el contraste intensamente compatible con hepatocarcinoma (flecha). El diagnóstico fue confirmado luego por biopsia bajo ultrasonido. B) Mismo paciente 30 días luego de ser tratado con radiofrecuencia. Se observa un área que no capta contraste, de mayor diámetro que el nódulo primitivo (flecha) demostrando necrosis completa. La aorta (a) se muestra hiperdensa durante la fase arterial, que constituye la forma en que deben estudiarse siempre los hepatocarcinomas.



miden de 3 a 5 cm. La supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 50%.

### COMPLICACIONES

Si bien el índice de complicaciones es bajo, es mayor que lo asumido en las etapas iniciales del desarrollo de este método. Mulier y col., en un trabajo recopilatorio sobre 3.670 pacientes tratados con RF, detectaron un 7,2% de complicaciones y un 0,5% de mortalidad, ésta última atribuida a sepsis (35%), falla cardíaca (35%), falla hepática (20%), hemorragia intraperitoneal (5%) y estenosis biliar (5%). Las complicaciones más frecuentes son el sangrado intraperitoneal, los abscesos, las lesiones de vía biliar, la falla hepática, pulmonar (neumotórax, hemotórax, derrame), daño vascular hepático y daño en vísceras vecinas.

El riesgo de sangrado puede disminuirse planificando un acceso libre de estructuras vasculares, asegurando un correcto estado de coagulación (administrando plasma o plaquetas si es necesario) y cauterizando el trayecto de la aguja. Esto último se logra retirando lentamente el electrodo de la lesión sin dejar de administrar la energía.

El foco de necrosis creado por la RF es un sitio que favorece la anidación de microorganismos, más aún en pacientes con anastomosis bilio-entérica, debido a la colonización de la vía biliar. En estos casos está indicada la profilaxis antibiótica, la cual debe cubrir gérmenes como la *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Streptococo D* y enterococo. La combinación más utilizada es amoxicilina y ácido clavulánico.

La cercanía del electrodo a la vesícula, vísceras huecas o la vía biliar puede causar perforaciones o estrecheces. La distancia del electrodo con respecto a estas estructuras no debe ser menor a 1 cm. Excepto en el caso de cercanía de la vía biliar, en las demás circunstancias puede realizarse el abordaje laparoscópico, separando del electrodo las estructuras en riesgo.

La siembra tumoral es infrecuente tanto en el HCC como en las MTS (0,2%). La excepción fue publicada por Llovet y col., quienes detectaron siembra en 4 de 32 pacientes (12,5%) con HCC, a los 4, 6, 8 y 18 meses de tratamiento. Se desconoce la causa de esta asimetría, aunque se la relaciona con el uso de la aguja fría (Radionics).

La incidencia de siembras aumenta además en el tratamiento de lesiones superficiales, tumores indiferenciados, no cauterización del trayecto de la aguja o biopsia de la lesión.

### COMPARACIÓN CON OTRAS TERAPIAS

Durante años los trabajos de investigación compararon la eficacia de la RF con la alcoholización y la quimioembolización (QE). Con el tiempo, se llegó a la conclusión de que cada método tiene sus indicaciones precisas, y los tres métodos solos o combinados son herramientas indispen-

sables para el tratamiento mínimamente invasivo de los tumores hepáticos.

La RF es el tratamiento de primera elección ya que permite tratar lesiones de gran tamaño en una sola sesión, independientemente de su tipo histológico (HCC y MTS).

El alcohol es útil fundamentalmente en los HCC debido a que este líquido queda englobado dentro de la cápsula fibrosa del tumor, alcanzando buenas concentraciones intranodulares. En el caso de las MTS, al no poseer cápsula, el fluido se difunde irregularmente en forma aleatoria sin alcanzar concentraciones adecuadas intranodulares y por lo tanto deja de ser eficaz.

El alcohol requiere varias sesiones para homologar los resultados de la RF y a su vez no es muy eficaz para lesiones de gran tamaño, por lo que tiene mayor índice de recurrencias.

Las ventajas del alcohol radican en que es un método económico, rápido, tiene menos complicaciones y no lesiona estructuras vecinas, por lo que puede ser aplicado en sitios donde la RF está contraindicada (vecino a la vía biliar, a vísceras huecas, etc.).

La QE queda reservada para aquellos tumores de límites difusos e infiltrativos que no logran ser comprendidos dentro del campo de la RF o del alcohol.

Recientemente, se ha comenzado a combinar los diferentes métodos mencionados con el fin de lograr tratamientos más eficaces. Por ejemplo, el alcohol puede aplicarse a continuación de la RF en un sector del nódulo que sea vecino a un vaso sanguíneo, donde la RF no es eficaz. La RF o el alcohol pueden combinarse con la QE en nódulos de gran tamaño, o en un mismo paciente pueden tratarse algunos nódulos con RF y otros con alcohol o QE, de acuerdo con sus características (Fig. 4).

### ¿CURATIVO O PALIATIVO?

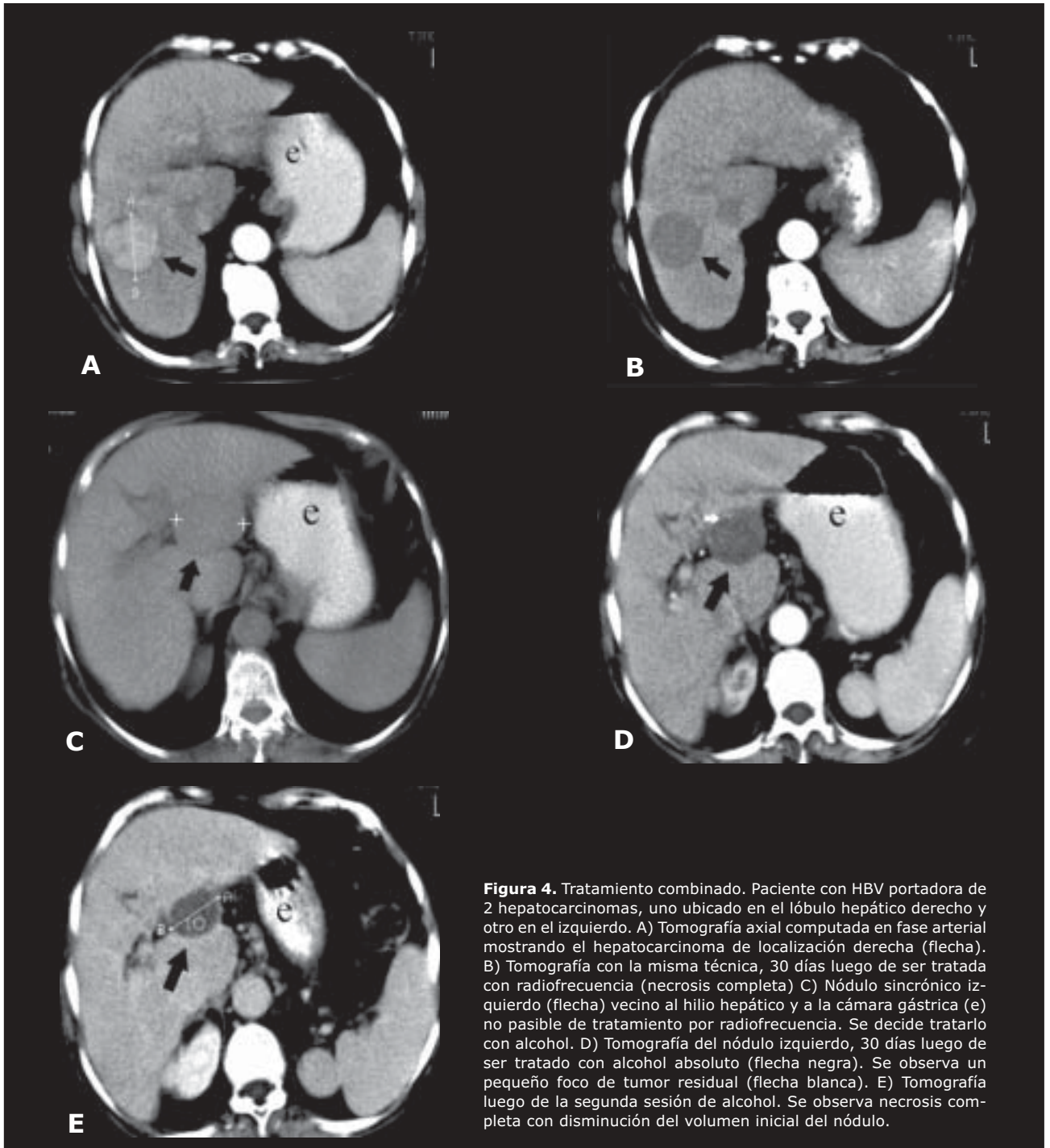
Los criterios para el tratamiento con RF difieren según se trate de pacientes con HCC o con MTS.

En el primer caso, dado que por lo general se trata de pacientes con hepatopatía crónica, la RF busca mantener el hígado libre de tumores, en espera de un órgano para el trasplante. Si el paciente alcanza a ser trasplantado, se habrá logrado la curación del tumor. En caso de que por alguna razón el paciente esté excluido de la posibilidad de un trasplante, la RF se indica con el fin de prolongar la supervivencia. En estas circunstancias es imprudente hablar de curación, dado que por su condición crónica, el paciente tiene una gran posibilidad de desarrollar una nueva lesión en un lapso de 3 a 5 años.

En el caso de las MTS, la visualización de lesiones hepáticas en ausencia de enfermedad extrahepática no descarta la existencia de micrometástasis no visibles aún, y un tratamiento con RF puede ser inútil si posteriormente las

micrometástasis se hacen evidentes. A causa de este problema, el grupo Lambert L. y col. propuso hace algunos años esperar de 3 a 6 meses para determinar la aparición de nuevos nódulos, antes de tomar alguna conducta terapéutica. Si al cabo de este lapso de tiempo no se detectaban nuevas lesiones, se decidía el tratamiento, ya sea qui-

rúrgico o percutáneo. De lo contrario, si la siembra se hacía evidente, la intervención quedaba descartada. Por el contrario, Livraghi T. y col. establecieron que estos pacientes podían ser evaluados en forma seriada en espera de la aparición de nuevas lesiones, pero sin dejar de tratar las lesiones existentes, evitando así que su crecimiento im-



**Figura 4.** Tratamiento combinado. Paciente con HBV portadora de 2 hepatocarcinomas, uno ubicado en el lóbulo hepático derecho y otro en el izquierdo. A) Tomografía axial computada en fase arterial mostrando el hepatocarcinoma de localización derecha (flecha). B) Tomografía con la misma técnica, 30 días luego de ser tratada con radiofrecuencia (necrosis completa) C) Nódulo sincrónico izquierdo (flecha) vecino al hilio hepático y a la cámara gástrica (e) no pasible de tratamiento por radiofrecuencia. Se decide tratarlo con alcohol. D) Tomografía del nódulo izquierdo, 30 días luego de ser tratado con alcohol absoluto (flecha negra). Se observa un pequeño foco de tumor residual (flecha blanca). E) Tomografía luego de la segunda sesión de alcohol. Se observa necrosis completa con disminución del volumen inicial del nódulo.

pidiera una terapéutica eficaz temprana. De esta forma, la necrosis total de las lesiones secundarias existentes y la ausencia de nuevos focos en controles posteriores podría determinar a largo plazo la curación de la enfermedad.

Es importante recordar que la RF es una terapéutica local, no sistémica. Puede tratar la recurrencia local, así como la aparición de nuevos focos hepáticos, pero bajo ningún concepto controla los focos extrahepáticos.

#### EN RESUMEN

La termoablación por radiofrecuencia es una alternativa

segura y eficaz para el tratamiento de lesiones primarias y secundarias del hígado cuando la cirugía ha dejado de ser una opción. El éxito del tratamiento es inversamente proporcional a la cantidad y tamaño de los nódulos, por lo que depende absolutamente de la correcta selección de los pacientes. Por esta razón, su indicación en forma tardía como último recurso, muestra resultados que no prometen ser más que paliativos, y por lo contrario, su indicación en forma temprana, cuando las lesiones tienen aún pequeñas dimensiones, mejora considerablemente la supervivencia de los pacientes.

---

#### LECTURA RECOMENDADA

- Gazelle GS, Golbreg SN, Solbiati L y col. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000; 217(3): 633-46.
- Lambert L, Colacchio T, Barth R y Col. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch.Surg.* 2000; 135(4):473-479.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L y col. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234(3): 961-7.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L y col. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. *Liver Transplant* 2004; 10(2 Suppl 1): S91-7.
- Livraghi T, Solbiati L, Meloni F y col. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Liver Metastases in Potential Candidates for Resection. *Cancer* 2003; 97(12): 3027-35.
- Livraghi T. Radiofrequency ablation, PEIT, and TACE for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10(1): 67-76.
- Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2005 ;92(7): 856-8.
- Mazzaferro V, Battistone C, Perrone S. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240(5): 900-9.
- McGahan J, Dodd G. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(1): 3-16
- Mulier S, Mulier P, Ni Y y col. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89(10): 1206-22.
- Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R y col. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217(1): 119-26