

**NUEVO ELECTRODO HÍBRIDO EN EL  
TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS  
HEPÁTICAS MEDIANTE ABLACIÓN POR  
RADIOFRECUENCIA.**

**EXPERIENCIA IN VIVO EN HÍGADO PORCINO.**



## CONTENIDO

---

1.	INTRODUCCIÓN .....	6
1.1	TUMORES HEPÁTICOS .....	6
1.2	TRATAMIENTO DE LOS TUMORES HEPÁTICOS .....	10
1.2.1	Resección quirúrgica .....	12
1.2.2	Transplante hepático .....	13
1.2.3	Terapia Local Ablativa.....	14
1.3	MÉTODOS DE HIPERTERMIA ANTITUMORAL.....	32
1.3.1	Coagulación con microondas.....	32
1.3.2	Fotocoagulación con láser .....	34
1.3.3	Ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) .....	37
1.3.4	Inducción electromagnética e implantes ferromagnéticos.....	37
1.3.5	Quimioterapia hipertérmica .....	38
1.3.6	Inyección de suero salino a alta temperatura .....	38
1.3.7	Radiofrecuencia (RF) .....	38
1.4	ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA DESTRUCCIÓN TÉRMICA .....	39
1.5	METODOLOGÍA DE LA DESTRUCCIÓN TÉRMICA .....	41
1.6	MONITORIZACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ABLACIÓN TÉRMICA .....	42
1.6.1	Seguimiento .....	42
1.7	BASES DE LA RADIOFRECUENCIA .....	45
1.8	FUENTES DE RF.....	48
1.9	TÉCNICA DE RADIOFRECUENCIA .....	49
1.10	ESTADO ACTUAL DE LA RADIOFRECUENCIA COMO MÉTODO DE HIPERTERMIA .....	56
1.10.1	Electrodo expansible .....	56
1.10.2	Electrodos con sistema de enfriamiento interior.....	57
1.10.3	Electrodos con perfusión de suero al tejido .....	59
1.10.4	Electrodo expansible perfusor de suero .....	62
1.10.5	Electrodos bipolares .....	62
1.10.6	Electrodos híbridos con perfusión de suero y punta enfriada:.....	64
1.11	RF EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES HEPÁTICOS.....	64
1.11.1	Comparación de la RF con otras técnicas de ablación local .....	65

1.11.2	Vías de abordaje en la ablación por RF: percutánea, laparoscópica o quirúrgica	66
1.11.3	Tratamiento del HCC .....	67
1.11.4	Tratamiento de las metástasis del carcinoma colorrectal .....	67
1.11.5	Selección de los pacientes candidatos a ablación por RF .....	68
1.11.6	Uso de la ablación por RF con embolización transarterial.....	70
1.12	TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL TRATAMIENTO DE LA RF .....	71
1.13	COMPLICACIONES DE LA RADIOFRECUENCIA .....	74
1.13.1	Complicaciones de origen vascular .....	74
1.13.2	Complicaciones de origen biliar .....	76
1.13.3	Complicaciones de origen extrahepático .....	79
1.14	CONTRAINDICACIONES DE LA RADIOFRECUENCIA .....	84
1.15	EXPERIENCIAS PREVIAS. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA .....	86
1.15.1	¿Cuál es la distancia óptima de infusión salina en un electrodo híbrido? .....	86
1.15.2	Comparación de electrodos internamente refrigerados (tipo cluster) y aplicadores híbridos en un modelo in vivo en hígado porcino .....	92
1.16	MODELO COMPUTERIZADO.....	98
	Modelo computerizado del Cool-tip. ....	99
	Modelo computerizado para el aplicador híbrido .....	100
	Resultados del modelo computerizado .....	103
2.	OBJETIVOS .....	108
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL: .....	108
2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS: .....	109
2.3	OBJETIVO TERCIARIO: .....	109
3.	HIPOTESIS.....	110
3.1	HIPÓTESIS PRINCIPAL:.....	110
4.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	111
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	111
4.1.1	Sujetos estudio: Modelo animal .....	111
4.1.2	Grupos de estudio.....	112
4.1.3	Sistemática de la sesión de Radiofrecuencia.....	112
4.1.4	Protocolo de aplicación de Radiofrecuencia .....	114
4.1.5	Material.....	117
4.1.6	Estudio de la lesión coagulativa.....	125

4.1.7	Sistemas de medida de la lesión .....	127
4.1.8	Anestesia y Analgesia.....	133
4.1.9	Sistemas de medida. Recogida de datos.....	133
4.1.10	Necropsia .....	137
<b>4.2</b>	<b>VARIABLES .....</b>	<b>137</b>
4.2.1	Potencia (W) .....	138
4.2.2	Potencia media corregida (Pm*).....	138
4.2.3	Energía total emitida (J) .....	139
4.2.4	Intensidad Ix (A) .....	140
4.2.5	Diámetros y volumen de la lesión hipertérmica generada (cm, cc) ...	140
4.2.6	Coefficiente de variabilidad.....	141
4.2.7	Energía volumétrica; Evol (J/cc).....	141
4.2.8	Volumen de reconstrucción (cc) .....	141
4.2.9	Superficie de reconstrucción (cm <sup>2</sup> ) .....	141
4.2.10	Número de roll-offs .....	142
4.2.11	Esfericidad (shape) .....	142
4.2.12	Relación superficie/volumen .....	142
<b>4.3</b>	<b>CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....</b>	<b>143</b>
<b>4.4</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>144</b>
4.4.1	Estadística descriptiva .....	145
4.4.2	Estadística inferencial.....	145
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>146</b>
5.1	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	146
5.1.1	Estadística descriptiva .....	147
5.1.2	Estadística inferencial.....	194
5.1.3	Modelos de regresión .....	207
5.2	REGRESIÓN ENTRE LOS VOLÚMENES INTER-PRUEBAS.....	219
5.3	RESULTADOS MÁS SIGNIFICATIVOS .....	231
<b>DISCUSIÓN .....</b>		<b>240</b>
5.4	LIMITACIONES .....	245
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>248</b>
<b>7.</b>	<b>ANEXO 1. TEST DE NORMALIDAD.....</b>	<b>249</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>253</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 TUMORES HEPÁTICOS

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo occidental, tras las enfermedades cardiovasculares, pero es la primera causa de muerte en un rango de edad muy amplio. Se trata de una de las enfermedades que más recursos sanitarios consume, tanto en prevención como en tratamiento e investigación, en los países desarrollados.

Las neoplasias hepáticas, sean primarias o secundarias, constituyen un importante problema asistencial debido tanto a su incidencia como a su refractariedad al tratamiento y morbilidad

El **hepatocarcinoma** (CHC) supone el 80% de las neoplasias hepáticas primarias (14, 151) y es uno de los tumores malignos más frecuentes (63, 187). Actualmente representa más del 5% de las neoplasias en todo el mundo (116). Su incidencia anual oscila entre 500.000 y un millón (14) de casos, estimándose, además, que esta cifra seguirá aumentando en los próximos años (63, 140).

Estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales vinculan el desarrollo del CHC fundamentalmente con la exposición a factores víricos como la infección por el virus de la hepatitis B y el de la hepatitis C (140), cuya amplia distribución mundial explicaría, en gran parte, tanto el evidente aumento de su incidencia en las regiones occidentales, previamente consideradas de bajo riesgo (63, 140), como su desplazamiento hacia edades cada vez más jóvenes (63,195). La presencia y grado de la enfermedad hepática previa es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CHC (140) y, así, el 90% surgen en hígados cirróticos, sea cual sea su etiología (140,151). En esta población, la incidencia acumulada de CHC a los 5 años oscila entre el 15-20% (26).

El CHC es un tumor con una elevada mortalidad. Constituye la primera causa de muerte en la población de pacientes cirróticos (26) y la tercera asociada a cáncer (187), siendo responsable de un millón de fallecimientos por año (140). Esta elevada mortalidad se debe no sólo a ciertas características propias del tumor, como son su carácter esencialmente multicéntrico (140), su elevada tasa de recidiva (140), su resistencia a las medidas terapéuticas tanto sistémicas como locorregionales (26,220), sino también, y en gran medida, a las limitadas posibilidades de tratamiento curativo radical cuando se detecta (10,25,26,140).



Fig. 1.1.: Pieza macroscópica: hígado cirrótico en el que se desarrolla un hepatocarcinoma de gran tamaño.

La complejidad pronóstica del CHC, sobre la que aún no se ha alcanzado un nivel completo de estandarización, determina notables diferencias en las tasas de supervivencia existentes en la literatura (25,26,140). Estudios recientes han puesto de manifiesto que la supervivencia a los 3 años de pacientes seleccionados con CHC en estadios intermedios y no quirúrgicos oscila entre el 10 y el 50%, dependiendo de la presencia o no de factores de pronóstico adverso (46,153). Por otro lado, la media de supervivencia descrita en las series que incluyen pacientes en distintos estadios evolutivos.

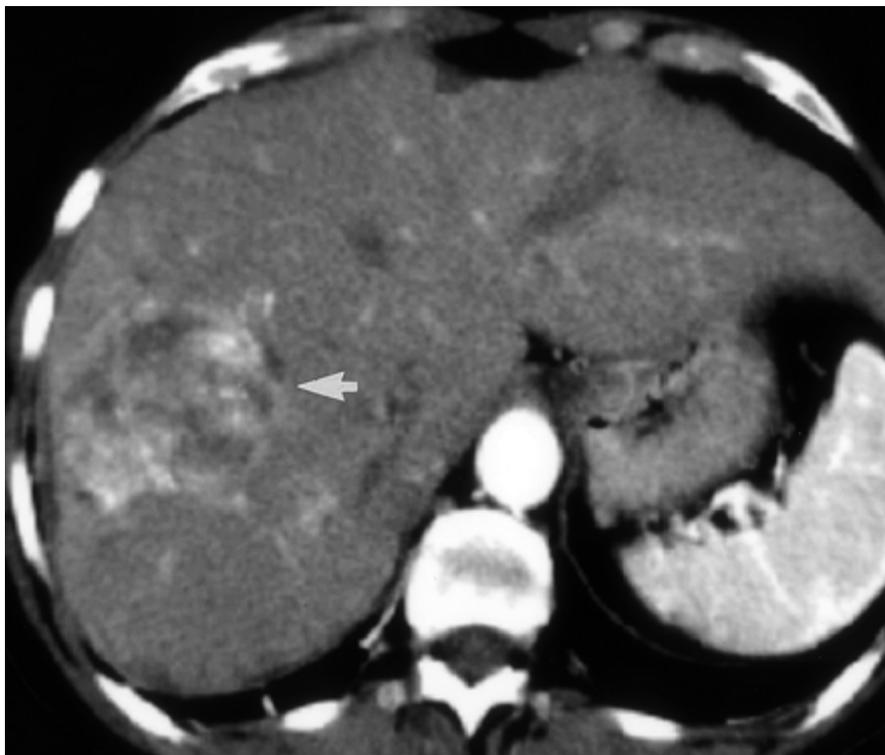


Fig. 1.2.: TC en fase arterial de hepatocarcinoma situado en lóbulo hepático derecho (señalado con la flecha). El tumor presenta captación de contraste irregular.

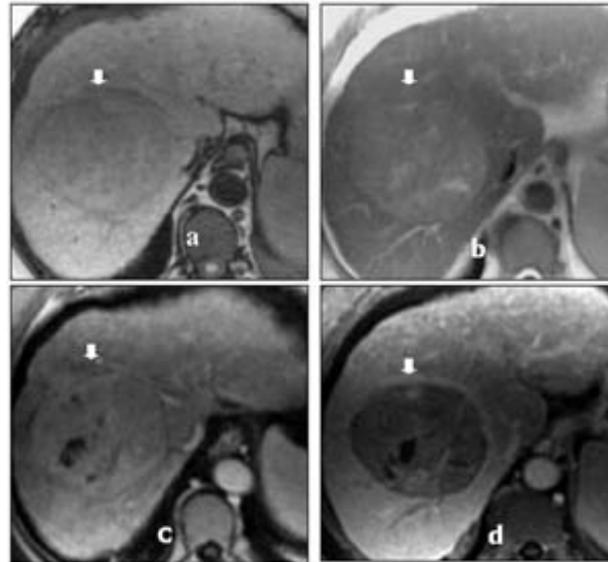


Fig. 1.3.:Hepatocarcinoma (RM) . En T1 (a) masa levemente hipointensa con una cápsula hipointensa. En T2 (b) es levemente hiperintenso. En fase arterial (c) del estudio contrastado es levemente hiperintenso. En control tardío (d) se hace muy hipointenso respecto del parénquima vecino.

Las neoplasias hepáticas secundarias son incluso más frecuentes que los tumores primarios (245) y se observan en más del 40% de los pacientes que mueren por cáncer (14). El hígado constituye la localización más frecuente de **metástasis** de origen gástrico, mamario, pulmonar y, especialmente, colorrectal (24,159). El 50% de los pacientes con tumores colorrectales desarrollan metástasis hepáticas a los cinco años del diagnóstico inicial (158). Sin embargo, son numerosos los casos en los que las metástasis hepáticas se descubren ya en el momento del diagnóstico del tumor primario (14). Dichas lesiones y la disfunción hepática que conllevan son la causa más importante de morbilidad y mortalidad de los pacientes con neoplasias gastrointestinales y de otros orígenes primarios. Sin tratamiento, los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales o de cualquier otro origen primario rara vez sobreviven más de un año (14,71,186).



Fig. 1.4.: Pieza macroscópica de hígado cirrótico. Múltiples lesiones ocupantes de espacio que corresponden con metástasis.



Fig. 1.5.: Ecografía hepática. Múltiples lesiones metastásicas hipocogénicas.

Los tumores hepáticos malignos, tanto primarios como metastásicos, suponen un enorme desafío diagnóstico y terapéutico debido a un incremento real en el número de casos y a la exhaustividad de las estrategias diagnósticas que requieren.

Durante la última década se han producido grandes avances en su diagnóstico y tratamiento. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) han revolucionado el diagnóstico por imagen de estos tumores, así como su seguimiento postratamiento.

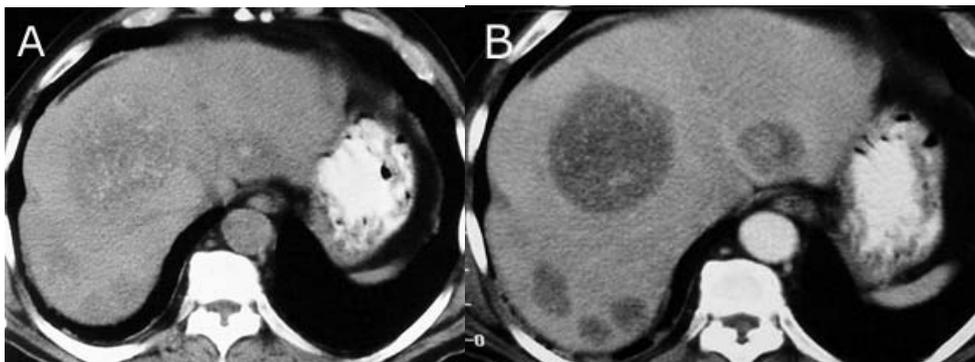


Fig. 1.6.: Múltiples metástasis hepáticas. En TC basal (A), levemente hipodensas y en TC con contraste (B), presentan mayor hipoatenuación y son más fácilmente visibles.

El screening de la población de riesgo para HCC (cirrosis en hepatitis B y C crónicas y cirrosis alcohólica) han permitido diagnosticar de pequeño tamaño, subclínicos, así mismo se diagnostican cada vez mas HCC asintomáticos en pacientes evaluados para trasplante hepático por cirrosis.

Los pacientes con antecedentes de neoplasias digestivas son también seguidos mediante marcadores tumorales y pruebas de imagen en búsqueda de posibles metástasis hepáticas.

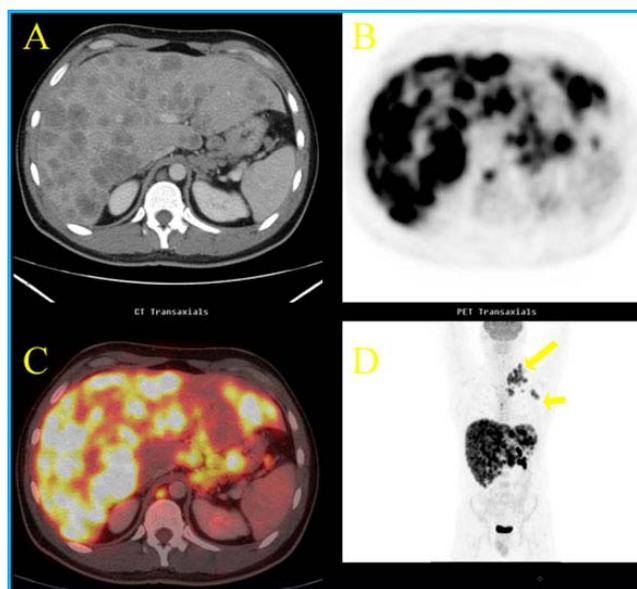


Fig. 1.7.: Metástasis hepáticas. A: La TC muestra múltiples lesiones focales intrahepáticas con realce en anillo tras administración de contraste. B: La tomografía por emisión de positrones (PET) muestra múltiples lesiones intrahepáticas con intensa captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. C: La PET/TC muestra múltiples metástasis hepáticas y un foco de aumento del metabolismo de  $^{18}\text{F}$ -FDG localizado en el fundus gástrico. La endoscopia confirmó la presencia de un adenocarcinoma gástrico.

## 1.2 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES HEPÁTICOS

El tratamiento locorregional de las neoplasias hepáticas es aún hoy un tema controvertido (25,71,91,115,141,159). Las opciones terapéuticas con intención curativa actualmente disponibles son la resección quirúrgica del tumor, el trasplante hepático y la inyección percutánea con etanol (IPE). Estas terapias mejoran la historia natural de la enfermedad y prolongan la supervivencia en pacientes seleccionados. Sin embargo, debido a la ausencia de estudios de la suficiente calidad metodológica que comparen dichos procedimientos e investiguen su impacto en la supervivencia, no existe unanimidad sobre cuál debe ser el tratamiento primario de elección (85,91). Además, sólo el 20% de los pacientes con CHC o metástasis exclusivamente hepáticas son susceptibles de tratamiento radical potencialmente curativo, debido a factores entre los que destacan: la localización tumoral en zonas inaccesibles, el número y distribución anatómica de las lesiones, la presencia de enfermedad extrahepática y la existencia de una reserva funcional hepática insuficiente (14,25,71,140,141,159,220).

En este escenario, en los últimos años se han desarrollado diversas técnicas ablativas locales que pretenden lograr el máximo grado de necrosis tumoral con la menor invasividad, y se basan en el principio de que la reducción del volumen tumoral o la prevención de un nuevo crecimiento podría mejorar el pronóstico de los pacientes con CHC o lesiones metastásicas no candidatos a terapias curativas, sea por las características propias del tumor o de la enfermedad hepática asociada. Algunas de estas técnicas ya han sido introducidas en la práctica clínica.

La resección hepática, siempre que sea factible se considera el único tratamiento con posibilidades de curación de los tumores hepáticos, ya sean primarios o metastásicos. Sin embargo, la resección hepática parcial o total, seguida de este último caso de un trasplante hepático, sólo se puede realizar en el 10-20% de los pacientes con metástasis de carcinoma colorrectal y en el 10-15% de los pacientes portadores de hepatocarcinoma. Los criterios de irresecabilidad más habituales son la multifocalidad tumoral, el tamaño excesivo de la lesión y una insuficiente funcionalidad hepática.

La resección tumoral requiere de una intervención quirúrgica mayor, por ello, gracias a las mejoras técnicas de imagen se han desarrollado terapéuticas antitumorales mínimamente invasivas (78). Estas técnicas, permiten el tratamiento en el interior de la lesión tumoral, utilizando métodos químicos o térmicos (166).

La ablación tumoral mediante técnicas de origen térmico es un procedimiento relativamente reciente que permite la destrucción tumoral sin necesidad de resección, por ello, puede usarse tanto como alternativa a la misma o como técnica complementaria. La ventaja fundamental de la ablación tumoral térmica con técnicas de imagen es que se trata de una terapéutica mínimamente invasiva y por lo tanto puede realizarse en pacientes no candidatos a la resección quirúrgica, ya sea debido a su edad, reserva hepática inadecuada, presencia de comorbilidad o por la localización de la lesión. Además son técnicas con un coste mucho menor que la cirugía convencional. Estos dos factores permiten que se pueda aplicar en un gran número de pacientes (60,64).

Los procedimientos de ablación térmica incluyen:

- Radiofrecuencia
- Inyección de etanol
- Coagulación con microondas
- Crioterapia
- Fototerapia con láser
- Ultrasonidos focalizados de alta intensidad.

De todas estas técnicas las más utilizadas en la práctica clínica son la radiofrecuencia y la inyección de etanol. Sin embargo esta última está limitada a hepatocarcinoma de pequeño tamaño, mientras la radiofrecuencia permite tratar todo tipo de tumores y a tamaños tumorales mayores (134).

La ablación percutánea con radiofrecuencia es uno de los tratamientos no-quirúrgicos de las neoplasias hepáticas más esperanzadores. Presenta múltiples ventajas para el tratamiento tanto de tumoraciones primarias como secundarias hepáticas y ha sido ampliamente utilizada en la práctica clínica.

Desde que la ablación por radiofrecuencia fue descrita como terapia local capaz de destruir tumores hepáticos malignos, radiólogos y cirujanos han mostrado un gran interés en esta técnica, que podrá proporcionar una forma de abordaje mínimo para el tratamiento de muchos pacientes que antiguamente se consideraban intratatables.

Los resultados de varios estudios muestran que la ablación por radiofrecuencia permite un adecuado control local tumoral, con pocas complicaciones y consigue unas tasas de supervivencia aceptables.

La ablación por radiofrecuencia puede realizarse con cualquier técnica de imagen, pero la más utilizada generalmente, es la ecografía como guía para el procedimiento ya que permite una valoración tumoral en tiempo real, mientras que la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) para valorar el grado de necrosis tumoral post-tratamiento.

### **1.2.1 Resección quirúrgica**

La resección quirúrgica es para numerosos autores el método estándar de tratamiento de los pacientes con neoplasias hepáticas, sean primarias o secundarias (12,25,71,140,151,243). Efectivamente, la resección constituye el tratamiento de elección del CHC en el reducido subgrupo de pacientes sin cirrosis (91). Sin embargo, la literatura indica que, en el mundo occidental, la resección quirúrgica es posible tan sólo en el 5% de los pacientes cirróticos con CHC (141,143), siendo los candidatos óptimos aquellos pacientes con cirrosis grado A de Child, bilirrubina normal, ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante y tumores pequeños y asintomáticos (143).

En esta población tan restringida, si el tumor es único, la resección quirúrgica obtiene una tasa de supervivencia a los 5 años que oscila entre el 30 y el 70% en casos muy seleccionados (24,151,220).

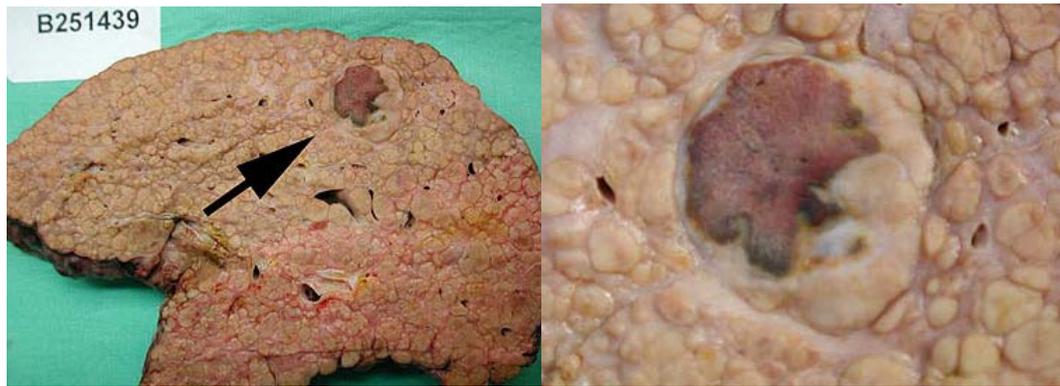


Fig. 1.2.1.1: Pieza macroscópica de hígado en la que se observa hepatocarcinoma. En la imagen ampliada se aprecia una zona central necrótica y un anillo periférico de actividad.

La resección debería evitarse en el resto de pacientes, dado que puede reducir su supervivencia a cifras aún menores a las de la evolución natural de la enfermedad (140,141,142,201). Además, incluso en pacientes cuidadosamente seleccionados, la tasa de recidiva tumoral es superior al 50% a los 3 años (140,143) y al 85% a los 5 años (151), lo que limita su eficacia curativa. Recientemente se ha constatado que no existen datos que indiquen una mayor eficacia de las terapias adyuvantes y neoadyuvantes, quimio e inmunoterapia sistémica y locorregional, con o sin embolización, para reducir la tasa de recidivas o prolongar la supervivencia tras la resección curativa del CHC (38,220).

En cuanto a las lesiones metastásicas, la resección constituye prácticamente el único tratamiento potencialmente curativo. Sin embargo, los depósitos tumorales suelen ser múltiples y raras veces es posible su resección completa (14). Sólo el 10% de los pacientes con metástasis de origen colorrectal presentan un nódulo único (14), y sólo el 20-25% son candidatos a cirugía (14,71). La supervivencia global de estos pacientes oscila entre el 25 y el 40% a los cinco años (14,71,159), con una supervivencia media establecida en 33 meses (186,225). Dicha tasa no es tan bien conocida en el caso de metástasis de otros orígenes (159). El índice de recidiva tumoral es muy elevado, oscilando entre el 50 y el 68% de los pacientes (180), y sólo en una minoría de ellos será posible realizar resecciones repetidas (225). Por otro lado, la resección hepática se acompaña de una importante morbilidad perioperatoria y una mortalidad entre el 2-10% (14,71,159).

### **1.2.2 *Transplante hepático***

El trasplante hepático se ha convertido en la opción preferida por numerosos grupos para el tratamiento tanto de los CHC precoces como de los diagnosticados en pacientes con cirrosis avanzada, siempre que la probabilidad de metástasis sea escasa y no exista enfermedad extrahepática (14,26). El trasplante hepático realizado en pacientes seleccionados, aquellos con nódulo único  $\leq 5$  cm o menos de tres nódulos  $\leq 3$  cm de diámetro, obtiene buenos resultados, con una tasa libre de recidiva del 82% y una supervivencia acumulada a los 4 años del 75% (166). Sin embargo, cuando se lleva a cabo en fases más avanzadas de la enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es tan sólo del 10%(24).

Aunque la tasa de recurrencia, cercana al 15% (243), es significativamente menor que con la resección, la mortalidad quirúrgica es superior (249). Por otro lado, la supervivencia global es inferior a la obtenida con la resección debido en gran parte a las pérdidas de pacientes, cuyo número aumenta por la escasa disponibilidad de hígados y la larga espera en lista (25,141,144).

En la actualidad, el trasplante hepático suele reservarse para aquellos pacientes con una mayor afectación funcional hepática u otra contraindicación para la resección y que no presentan enfermedad extrahepática (91,141,151).

### **1.2.3 Terapia Local Ablativa**

La terapia local ablativa se define como aquel conjunto de técnicas o procedimientos que conllevan la aplicación de un determinado estímulo terapéutico de forma selectiva y directa en el tumor. Pretenden así, preservar la mayor cantidad de tejido periférico sano.

Se han desarrollado multitud de métodos, tanto físicos como químicos, que tienen como objetivo producir un área de necrosis tumoral circunscrita, evitando la resección del mismo.

Presenta una serie de ventajas respecto a los métodos tradicionales para el tratamiento de la patología tumoral (95):

- Permiten realizar destrucción del tumor a nivel local preservando el tejido sano circundante.
- Presentan una menor morbimortalidad: la conservación del tejido sano peritumoral, la disminución de complicaciones post-quirúrgicas, así como, el menor tiempo de anestesia explican la menor morbilidad y mortalidad de estos procedimientos.
- Se pueden aplicar con facilidad, en una o múltiples sesiones. Además supone menor sufrimiento por parte del paciente y una recuperación más temprana del mismo.
- Son más económicos que los métodos tradicionales. Requieren menos equipamiento y menor estancia hospitalaria.
- Requieren menor tiempo de anestesia y algunos sólo requieren anestesia local o sedación, por lo que supone menor riesgo para el paciente.

El avance de la radiología intervencionista y del diagnóstico por la imagen han permitido la práctica de todos estos procedimientos, ya que se precisa de una localización precisa del tumor para proceder a su destrucción. Además permiten un seguimiento de la lesión en el tiempo.

La terapia local ablativa es un instrumento prometedor para el tratamiento de las neoplasias malignas hepáticas primarias y secundarias.

Son técnicas terapéuticas posibles y seguras, y que permiten 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.

### 1.2.3.1 Inyección percutánea de etanol

Es el procedimiento más extendido en el tratamiento de pacientes con tumores no quirúrgicos (61).

La inyección percutánea de etanol (IPE) causa la necrosis coagulativa y la trombosis vascular tumoral y, aunque no existen estudios aleatorizados comparándola con la resección (140,243), se considera la técnica de elección en el tratamiento del CHC de pequeño tamaño (<3cm) por su buena tolerancia con escasos efectos adversos (24,140), su alto grado de eficacia, con una tasa de necrosis tumoral completa del 70-80% (24) y la mejoría en la supervivencia, que, a los 5 años, oscila entre el 28-51% de los enfermos (26). Para tumores pequeños (<3cm), Huang et al (103) ha mostrado que no existen diferencias significativas en la supervivencia entre la resección quirúrgica y el tratamiento percutáneo con etanol en un estudio prospectivo.

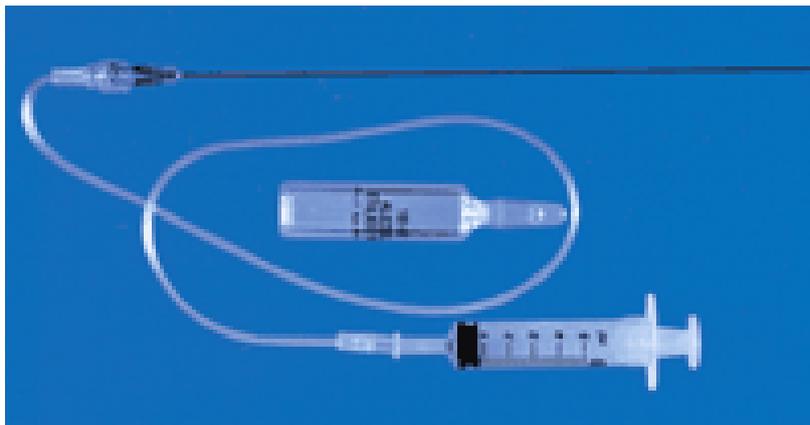


Fig. 1.2.3.1.1.: Fotografía que muestra el equipamiento para la ablación con etanol.



Fig.1.2.3.1.2.: Ecografía obtenida después de la inyección de etanol. Aumento de la ecogenicidad del tumor.

En pacientes no seleccionados con cirrosis grado A de Child-Pugh y tumor <3 cm, los resultados de la IPE son similares a los de la resección en cuanto a complicaciones, recidiva local y mortalidad (132,181). La IPE es una técnica simple, barata y tiene escasas complicaciones.

Sin embargo, presenta diversas limitaciones, entre las que destacan su relativa ineficacia sobre tumores >3 cm de diámetro, sobre aquellos con septos intratumorales o cápsula tumoral y su escaso efecto sobre el desarrollo tumoral extracapsular, lo que hace que las células neoplásicas residuales faciliten la recidiva tumoral y el desarrollo de metástasis intrahepáticas y/o a distancia (24). En conjunto, a los 3 años de la IPE aparecen recurrencias en más del 50% de los casos (24,126). Además, la alcoholización requiere un gran número de sesiones, especialmente si los tumores son grandes, y por tanto un prolongado tiempo de tratamiento.

La multiplicidad de las sesiones puede aumentar la posibilidad de diseminación tumoral en el tejido subyacente, cuya incidencia se estima entre el 0,60 y el 1,1% (132).

Por otro lado, la IPE no es eficaz en el tratamiento de las lesiones metastásicas (245), a excepción de las muy raras metástasis hipervasculares.

### **1.2.3.2 Inyección de ácido acético intralesional**

Una de las características que presenta el hepatocarcinoma, en algunas ocasiones, es la cápsula fibrosa que rodea el tumor. Esta estructura de tejido conectivo es más frecuente a medida que crece el tumor. Se demostró que esta cápsula periférica era sensible a descensos bruscos del pH.

Onishi (180) fue quien introdujo esta técnica, basándose en estos estudios, el cual realizó un estudio comparativo randomizado en pacientes con HCC < 3 cm tratados con etanol intralesional vs inyección de ácido acético al 50 %. Demostró una mayor supervivencia (92% vs 63% a los 2 años) relacionada con una menor tasa de recurrencia tumoral (10% vs 44% a los 2 años) para la inyección intralesional de ácido acético en comparación con la inyección de etanol (182).

El ácido acético presenta una mayor difusión y efecto citotóxico que el etanol, capaz de disolver la estructura capsular de colágeno

### **1.2.3.3 Inyección local de quimioterápicos**

La inyección local de quimioterápicos posee la ventaja de ocasionar una mayor concentración y efectividad que los quimioterápicos administrados de forma sistémica, aunque esta ventaja teórica queda enmascarada por la rápida dispersión de los mismos al torrente sanguíneo. La asociación de estos agentes citotóxicos a suspensiones o geles les proporciona una más lenta liberación en el seno tumoral. Existen estudios que consiguen buenas tasas de reducción del tumor, aunque no se ha podido demostrar un aumento de la supervivencia con este tipo de técnicas (165).

#### **1.2.3.4 Radioterapia**

El papel de la radioterapia convencional en el tratamiento de las neoplasias hepáticas es limitado, ya que se necesitan altas dosis de radiación que dañan el tejido hepático sano. La radioterapia tridimensional permite una administración de la dosis de radiación más dirigida al tumor.

La **radioterapia interna transarterial** es un tratamiento selectivo, local, en el que un isótopo radiactivo es inyectado ligado a un agente selectivamente retenido en el tumor. El yodo-131 inyectado con lipiodol logró una respuesta tumoral entre el 17% y el 92% en diferentes estudios con una buena tolerancia. Se ha visto necrosis tumoral completa con terapia superselectiva a altas dosis en HCC menores de 5cm (195). Un estudio prospectivo randomizado de Raoul et al. (197), que comparaba la radioterapia transarterial con yodo-131 y quimioembolización transarterial no encontró diferencias significativas en cuanto a tasa de respuesta tumoral y supervivencia, sin embargo la radioterapia intraarterial fue mejor tolerada. Otros estudios discrepan en cuanto al beneficio de esta radioterapia comparada con el tratamiento sintomático en pacientes con HCC y trombosis portal. La mejora en la supervivencia y la tasa de respuesta varía entre los estudios pero parece haber un alto índice de fallo hepático en estos pacientes (42%) (56,198) El papel de esta terapia como adyuvancia tras resección parece disminuir la tasa de recidiva, al menos en los casos más favorables con estadios bajos, sin quedar claro si se benefician los casos avanzados (122).

#### **1.2.3.5 Quimioembolización arterial**

Supone la cateterización y oclusión selectiva del flujo arterial tumoral, lo que acaba causando su necrosis isquémica. La mayoría de los autores combinan la obstrucción arterial con la administración de quimioterapia a través del catéter insertado en la arteria hepática, lo que permite, por un lado, que se alcancen mayores concentraciones en el tejido hepático y, por otro, que se reduzcan los efectos sistémicos secundarios.

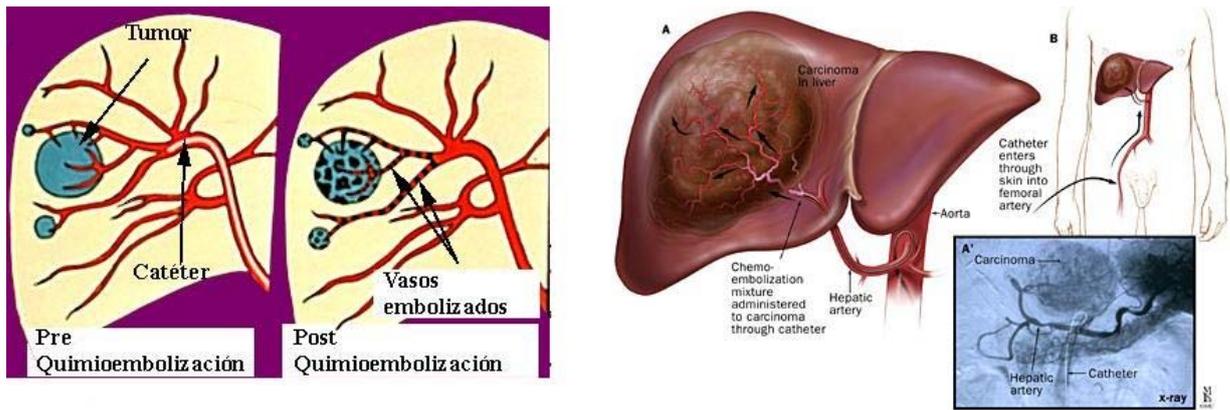


Fig. 1.2.3.5.1.: Esquema mostrando quimioembolización de hepatocarcinoma guiada por arteriografía.

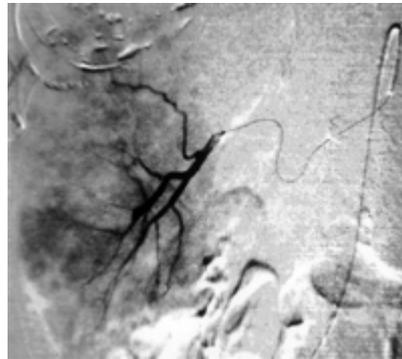


Fig. 1.2.3.5.2.: Arteriografía selectiva de tumoración hepática, cateterización de arteria tributaria . Tumor hepático hipervasculoso.

Puede reducir la masa tumoral y destruir focos microscópicos tumorales; sin embargo, no existen datos que indiquen que reduce la tasa de recidivas o prolongue la supervivencia ni tras la resección curativa del CHC (24,38) ni en pacientes con CHC irresecables (24,220). Tampoco se ha logrado demostrar que mejore la supervivencia en el caso de metástasis irresecables (186).

Se ha descrito que causa deterioro global de la función hepática y está contraindicada en pacientes con escasa reserva funcional (243).

### 1.2.3.6 Crioblación

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. (239), pero en tiempos modernos fue Cooper quien propuso por primera vez su empleo para tratar tumores hepáticos en 1963 (47).

Esta técnica es también conocida como ablación crioquirúrgica (CSA). Consiste en la liberación de nitrógeno líquido en el tumor mediante una sonda y bajo control ecográfico (64). La muerte celular se produce no por las bajas temperaturas, sino como consecuencia de la formación de cristales de hielo durante los rápidos ciclos de congelación y calentamiento. Los nódulos tumorales se congelan de manera secuencial y no simultánea, siendo necesarios múltiples ciclos de congelación-calentamiento (64,191).



Fig. 1.2.3.6.1: Sondas de crioterapia, a través de las cuales circula nitrógeno líquido.

El control posterior se realiza en general con TC con contraste iv, aunque el PET y la RM son más sensibles.

Las ventajas de la crioterapia respecto a otras técnicas de terapia intersticial son:

- Posibilidad de insertar varias sondas a la vez, lo cual permite tratar varios nódulos a la vez o tumores de mayor tamaño.
- Permite un control ecográfico en tiempo real muy preciso.
- Posibilidad de realizar ablación en lugares cercanos a los vasos sin peligro de lesionarlos.

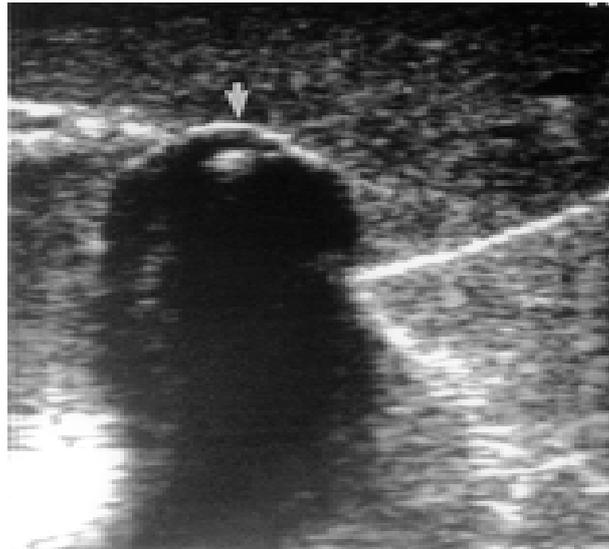


Fig. 1.2.3.6.2.: Crioablación de tumor. Control ecográfico del proceso de congelación del tumor.

Respecto al tratamiento del CHC, Zhou et al. (256) han descrito una supervivencia del 27% en 78 pacientes tratados sólo con crioterapia. En series occidentales de menor tamaño, la supervivencia publicada a los 2 años es del 30- 63% (138).

En cuanto a las metástasis colorrectales, las medias de supervivencia descritas son superiores a los 24 meses (rango: 8-30 meses) y los índices de supervivencia del 62% a los 2 años (18,138). Sin embargo, la tasa de recidiva local metastásica en la zona de criodestrucción es elevada (10-60%).

La crioablación parece ser un método eficaz para grandes tumores, pero su uso se restringe a pacientes con una buena reserva funcional hepática, debido a la necesidad de una laparotomía y a la elevada morbilidad asociada al procedimiento. Hasta en el 15-20% de los casos existen complicaciones (coagulopatía, trombopenia, hemorragia, derrame pleural, fístulas biliares, absceso perihepático, rotura parenquimatosa, fracaso renal) que se asocian al volumen total de hígado congelado (2,18).

Por otro lado, la falta de un método adecuado para controlar el proceso de congelación y el número de ciclos necesarios, así como otros problemas técnicos y la dificultad para proteger a los órganos vecinos, pues los ciclos de congelación-calentamiento afectan también a las estructuras celulares normales, han limitado su generalización (2).

### 1.2.3.7 Hipertermia Antitumoral

Permite la destrucción tumoral mediante la elevación de la temperatura celular hasta el nivel de desnaturalización de las proteínas.

La lesión térmica de las células comienza a los 42°C, a esta temperatura son necesarias de 3 a 50 horas para lograr la muerte celular, dependiendo de las condiciones locales y del tipo de tejido. Al aumentar la

temperatura se produce un descenso exponencial del tiempo necesario para producir la muerte celular. De manera que a los 46°C tan solo son necesarios 8 minutos para producir la necrosis de células malignas, a 51°C, 2 minutos son suficientes. Por encima de 60°C, las proteínas intracelulares, los lípidos y las cadenas de ARN y ADN se rompen y la muerte celular es inevitable.

El efecto refrigerador de los vasos sanguíneos es uno de los factores más limitantes de los métodos de hipertermia antitumoral. Por ello, para provocar la destrucción tumoral se requiere alcanzar temperaturas más altas que las descritas, que consiguen reducir el tiempo de aplicación de la fuente térmica y así el efecto refrigerador de los vasos sanguíneos. No obstante, la vascularización tumoral presenta dos ventajas importantes: los tumores hepáticos suelen estar menos vascularizados que el tejido hepático normal y los vasos tumorales presentan un menor efecto vasodilatador.

#### 1.2.3.7.1 Historia sobre la utilización de la hipertermia en el organismo

En torno al año 2000 a.C. el uso de la cauterización aplicada con hierros incandescentes sobre tumores superficiales se empleó ampliamente como método antitumoral terapéutico. El papiro de Edwin Smith, datado hacia el 3000 a.C, es un compendio de casos clínicos donde se difunde el uso de estos metales calientes para el tratamiento de tumores.

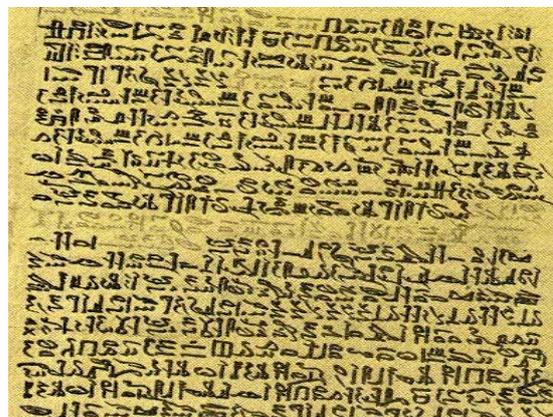


Fig. 1.2.3.7.1.1.: Fragmento del papiro de Edwin Smith

En los escritos de Aristóteles (400-500 a.C), se encuentran observaciones del uso de la energía eléctrica con fines médicos. Se descubre que un hombre con pie gotoso se cura tras pisar un pez torpedo, animal que utiliza las descargas eléctricas en su defensa.

Hipócrates (460-370 a.C) consideró recomendado el tratamiento de tumores y heridas mediante el calentamiento con cauterio. En su Aforismo LXXXIII afirma “ Las enfermedades que las medicinas no curan son curadas por el cuchillo. Aquellas que el cuchillo no cura son curadas por el fuego. Aquellas que el fuego no cura deben ser consideradas incurables.”

El cauterio tenía por una parte efecto hemostático y por otra, producía la supuración de las heridas, lo que se consideraba una evolución favorable de las mismas.

La utilización del cauterio se extendió ampliamente para el tratamiento de las heridas por armas de fuego. El uso del cauterio para la curación de las heridas duró prácticamente hasta el siglo XVI.

En el año 1746, Pieter van Musschbroek realiza las primeras observaciones sobre una energía que puede ser almacenada en una botella de vidrio. Construyó la “botella de Leyden”. Contenía una pieza de metal en su interior que actuaba como condensador capaz de almacenar energía y descargarla cuando se entraba en contacto con ella. Se trataba de un acumulador de carga eléctrica que almacenaba carga del orden de Kilovoltios.

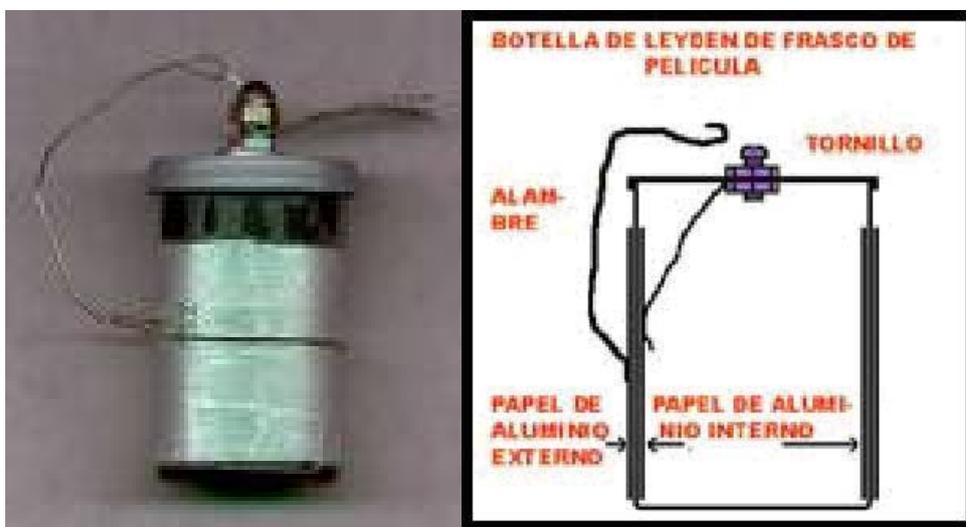


Fig. 1.2.3.7.1.2.: Botella de Leyden (Izda) y esquema para su construcción (Dcha).

Algunos años después, Benjamin Franklin descubrió que los rayos eran una forma de electricidad, capaz de transmitirse por los metales y cargar una botella de Leyden.

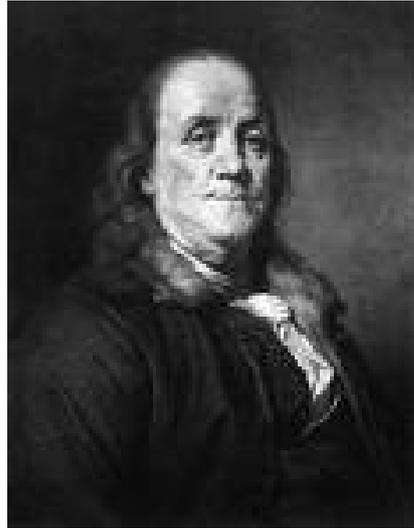


Fig. 1.2.3.7.1.3.: Benjamin Franklin

Luigi Galvani (1737-1798) realizó los primeros experimentos con la aplicación de electricidad sobre tejidos biológicos, siendo capaz de la estimulación de los músculos de una rana.

Descubrió que tras estimular eléctricamente la médula espinal de una rana se producía la contracción de sus músculos. Mientras estaba en contacto con un generador de electricidad estática aplicó el bisturí sobre el nervio crural y se produjo la contracción de toda la extremidad de la rana. Las aportaciones de Galvani fueron el descubrimiento del metal como conductor de la electricidad y los nervios como estructuras capaces de transmitir el impulso eléctrico.

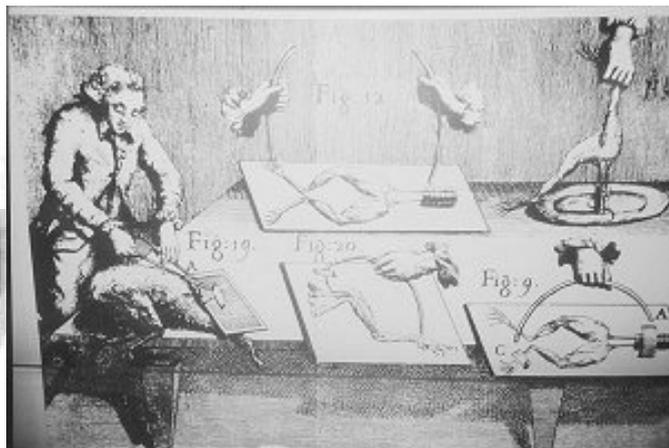
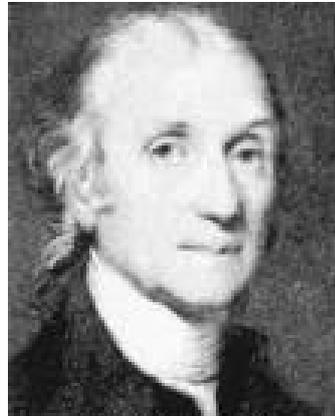


Fig. 1.2.3.7.1.4.: Luigi Galvani. A la derecha ilustración del experimento de Galvani con la electricidad estática y la rana.

Henry Cavendish demostró en 1776 que el pez torpedo generaba una corriente eléctrica que podía ser medida y capaz de producir una descarga con el contacto directo con el pez. Sus experimentos demostraron el fenómeno de capacitancia. Midió la potencia de la corriente poniéndola en contacto con su cuerpo y llegó a estimar la magnitud de la corriente por el dolor que sentía al recibir las descargas eléctricas.



Henry Cavendish

Fig. 1.2.3.7.1.5.: Henry Cavendish

Alessandro Volta diseñó un instrumento que producía cargas estáticas de electricidad, el electróforo. En 1799 diseñó la pila voltaica, que producía una corriente de electricidad de forma continua.

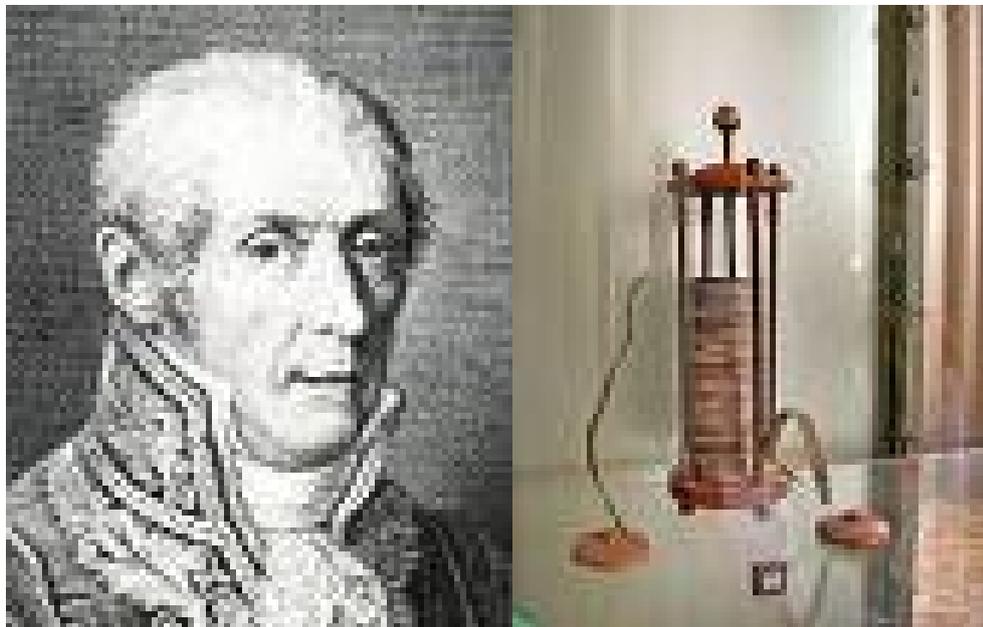


Fig. 1.2.3.7.1.6.: Alessandro Volta y electróforo (dcha).

Michael Faraday (1791-1867) descubrió la inducción electromagnética, que permitió el descubrimiento de las dinamos, generadores capaces de producir electricidad a partir de la energía mecánica. También descubrió la corriente alterna.

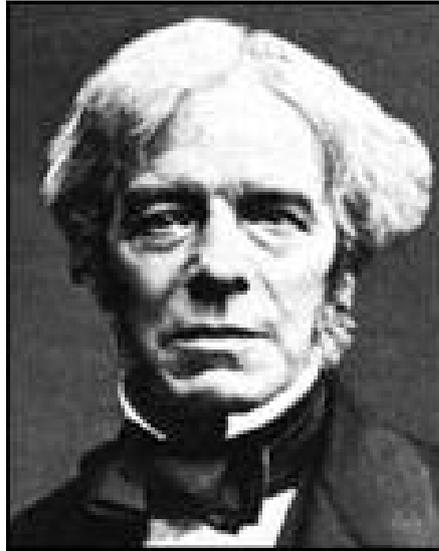


Fig. 1.2.3.7.1.7.: Michael Faraday

Joseph Henry, en 1842, descubrió el electromagnetismo. En el siglo XIX, con los nuevos descubrimientos sobre la electricidad, se utilizó para la destrucción de los tejidos, introduciéndose el término del electrocauterio. Se utilizó para el control de las hemorragias en las intervenciones quirúrgicas, utilizando el electrodo como un cuchillo al rojo vivo calentado por una corriente eléctrica.

El electrodo coagulaba la hemorragia.



Fig. 1.2.3.7.1.8.: Joseph Henry

El primer experimento en la destrucción de tejido vivo con radiofrecuencia se atribuye a d'Arsonval (1851 – 1940), quien en 1868 demostró que una corriente alterna mayor de 10 kHz podía pasar a través de tejido vivo sin causar excitación neuromuscular y producía aumento de la temperatura de los tejidos.

Los experimentos de D'Arsonval se publicaron en 1891 y pronto dieron lugar al desarrollo de nuevas técnicas para la aplicación del electrocauterio sobre los tejidos.

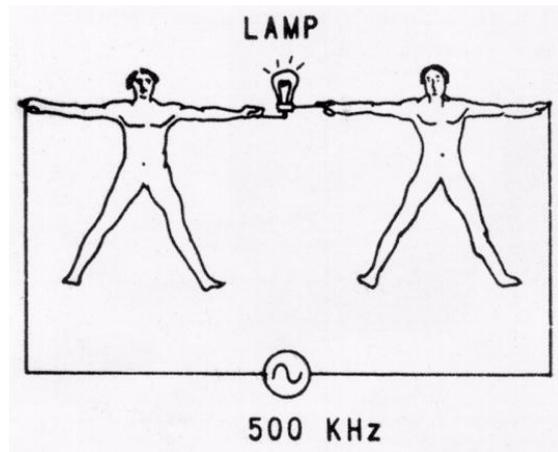
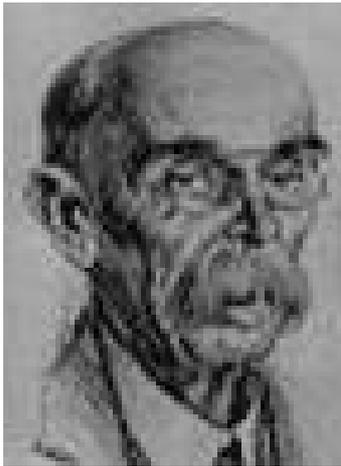


Fig. 1.2.3.7.1.9.: Jacques D'Arsonval (Izda) y experimento con corrientes de alta frecuencia, la corriente atraviesa el cuerpo humano sin producir neuroexcitabilidad ni alteraciones del ritmo cardiaco (Dcha)

D'Arsonval construyó el primer generador de alta frecuencia de corriente alterna que consistía en 2 frascos de Leyden, que actuaban como condensadores, y una espiral metálica que actuaba como transformador. Utilizó su aparato para fulgurar pequeñas lesiones de la piel utilizando alta frecuencia (2 KHz a 2 MHz) y bajos voltajes. En un experimento curioso también utilizó la corriente inducida por un solenoide, que rodeaba al paciente, para tratar el dolor crónico.

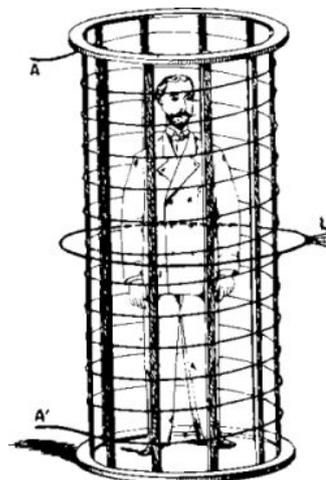
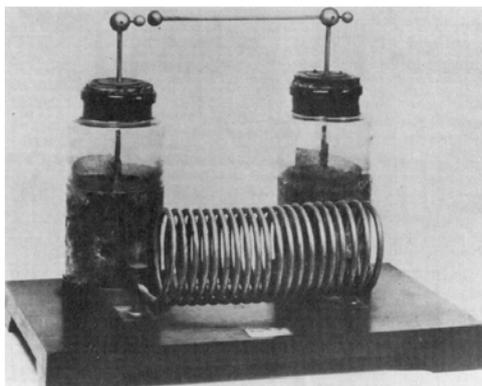


Fig. 1.2.3.7.1.10.: Primer generador de RF diseñado y construido por D'Arsonval (Izda) y paciente tratado con corrientes de inducción para aliviar el dolor crónico, según el método de D'Arsonval (Dcha)

En 1900 Riviere publicó una mejora de la técnica de electrocauterio al demostrar que al aumentar la densidad de la corriente en el punto de contacto del electrodo con los tejidos, la temperatura, y por tanto la

destrucción de éstos era mayor. Así a principio del siglo XX la técnica del electrocauterio se perfeccionó y se extendió a todo el mundo.

De Forrest en 1908 introdujo un nuevo modelo de generador que mejoraba y simplificaba el utilizado por D'Arsonval y utilizó por primera vez en un hospital de Nueva York un electrodo muy fino para realizar la incisión en la piel.

Beer (1908), cirujano de Nueva York utilizó el electrocauterio, mediante el aparato de De Forrest, para tratar tumores sangrantes de vejiga aplicándolo a través de un cistoscopio.

El término "Diatermia" fue introducido por primera vez por Nagelschmitt en 1907.

Doyen (cirujano de Paris) introdujo en 1909 el concepto de electrodo dispensor (que actualmente se sigue utilizando) colocando una placa debajo del paciente que ejercía de electrodo dispensor, al aumentar la superficie de contacto por medio de esta placa se evitaron los accidentes (calentamiento en el polo de salida).

Pozzi introdujo en 1909 el término "fulguración" para describir el tratamiento curativo de cánceres superficiales utilizando un bisturí al que se aplicaba alta frecuencia.

Con las mejoras en los aparatos se amplió el espectro de utilización, ya no sólo se trataban lesiones cutáneas o situadas en cavidades de fácil acceso. Clark en 1911 describió la utilización de la radiofrecuencia en la destrucción superficial de tumores de mama, cervix y de la piel, a este autor se deben las primeras descripciones de los efectos de la RF sobre los tejidos.

Mediante el electrocauterio se lograba realizar un corte de los tejidos sin necesidad de realizar presión alguna sobre los mismos, este efecto es ocasionado por la resistencia que ejerce el organismo al paso de la corriente. El calor provoca la ebullición del agua intracelular la cual causa un aumento de la presión y ruptura de las membranas celulares, a este proceso se le denomina volatilización.

Como la frecuencia de las ondas utilizadas en la electrocirugía es la misma que la utilizada en las radios de frecuencia modulada (FM), se les denomina comúnmente como radiofrecuencia.

En la literatura Europea este proceso recibe el nombre de diatermia mientras que en América suelen denominarse electrocauterio o simplemente "Bovie", dado que el método de electrocauterio fue popularizado en Estados Unidos por Harvey Cushing y William T. Bovie en las operaciones de neurocirugía en la década de 1920 (Cushing ya en 1926 aplicó la RF para la destrucción local de los tumores cerebrales), las cuales podían realizarse sin pérdida de sangre apreciable.



Fig. 1.2.3.7.1.11.: Primer bisturí eléctrico comercializado por WT. Bovie

Bovie fue el pionero en el uso de la corriente de forma distinta para realizar el corte de los tejidos y la coagulación y sus trabajos fueron publicados por Cushing en el año 1928.

Bovie construyó 2 aparatos diferentes, uno diseñado para producir efecto de corte y otro diseñado para producir hemostasia. El equipo diseñado por Bovie fue ampliamente utilizado a ambos lados del atlántico sin modificaciones significativas desde las décadas de los 30 hasta los 60 del siglo XX.

El conocimiento de la acción de la RF sobre el organismo mejoró con los trabajos de Christie y Benger, los cuales, mediante la medición de las temperaturas en las cavidades cardiacas durante la aplicación de RF al tejido pulmonar, demostraron que la sangre del ventrículo izquierdo (la cual es normalmente mas fría que la del derecho) aumentaba su temperatura con respecto a la del derecho durante la aplicación de RF al tejido pulmonar, lo cual indicaba que parte del calor era disipado por la propia corriente sanguínea, que ejercía un efecto refrigerante.

Huntoon en 1937 estudió la histología de las lesiones provocadas por RF y su correlación con la temperatura en los tejidos demostrando que la profundidad de la lesión apenas alcanzaba unos pocos milímetros con una línea de demarcación muy neta entre el tejido viable y el necrótico y un límite de temperatura de unos 70°C. para producir lesiones.

La siguiente mejora fue la introducción de la tecnología de los transistores, en los años los 1960-70, lo cual redundó en una reducción del peso y del tamaño de los aparatos así como una mejora de la fiabilidad de los mismos, aunque los principios y los logros eran exactamente los mismos. La nueva tecnología permitió mejorar las características de las ondas de RF y mejorar la seguridad de los sistemas. En prácticamente todas las especialidades se utilizaba la RF; en cirugía general, urología, neurocirugía (desde la década de los 50 del siglo XX), etc.

Los investigadores siguieron profundizando en el conocimiento de los efectos de la RF sobre los tejidos y en como modularlo para conseguir lesiones de mayor tamaño, por medio del control de la

temperatura, el diseño de nuevos electrodos, el control de las variables eléctricas y la modificación y modulación de las ondas eléctricas, destacando los estudios experimentales de Lounsberry en los años 60 el cual describió el efecto de la RF sobre el parénquima hepático de conejos in vivo, anticipando muchas de las cuestiones que están actualmente en debate.

El uso de la RF en medicina no cambió mucho durante estas décadas, a pesar de la mejora de los conocimientos sobre sus bases y sus efectos sobre los tejidos, la tecnología de los microprocesadores permitió un mejor control y una mayor fiabilidad de los aparatos, hasta que en los años 80 se introdujo la RF como método ideal para lograr la destrucción de tejido cardíaco causante de un ritmo ectópico, en pacientes que padecían arritmias cardíacas, este método de radiología cardíaca intervencionista se sigue utilizando actualmente. Esta fue la primera vez que la RF fue declarada como método “gold standard” para el tratamiento de una enfermedad.

Los aparatos diseñados para aplicar la RF eran en general aparatos de electrocauterio con labores de hemostasia sobre los tejidos (cortaban y coagulaban al mismo tiempo). Dado que estos aparatos eran capaces de cortar y cauterizar hasta los tejidos más vascularizados (como el hígado) se intentó utilizarlos para destruir lesiones de mayor tamaño. Se amplió el uso de los mismos a la gastroenterología, a través del endoscopio se podían coagular o destruir pequeñas lesiones mucosas, y sobre todo en neurocirugía, para lograr destrucciones esterotáxicas de tumores cerebrales, siendo también el método de elección de destrucción de tumores cerebrales pequeños localizados en regiones centrales. Desde entonces las técnicas de destrucción por radiofrecuencia se han utilizado para hacer rizotomía (185), simpatectomía torácica (152) y para tratar lesiones intracraneales (48,242), osteomas osteoides (202), menorragia funcional (193) y estenosis ureterales asociadas a fístulas vesicovaginales (118).

Y podemos afirmar, es una terapia bien establecida para la destrucción de sistemas aberrantes de conducción en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (205). Sin embargo, hasta muy recientemente la tecnología existente era insuficiente para la destrucción de lesiones que no fueran superficiales. A finales de los ochenta del siglo XX, los avances en la tecnología permitieron la aplicación de esta técnica a tejidos más profundos.

En 1990 dos grupos liderados por Rossi y McGahan iniciaron los estudios sobre la destrucción de tumores hepáticos por medio de RF, utilizando la misma técnica que los neurocirujanos practicaban para la destrucción de tumores cerebrales. Ambos autores realizaron experimentos tanto “ex vivo” como “in vivo” en hígados de animales produciendo lesiones hepáticas localizadas guiadas por ecografía, demostrando que se producían zonas de necrosis aséptica en el lugar de aplicación de la RF y que estas zonas estaban perfectamente demarcadas del tejido hepático sano con una buena correlación entre las lesiones producidas y las imágenes ecográficas obtenidas. Desde entonces esta técnica ha tenido más respaldo internacional y ha sido el origen de varios estudios clínicos (135,204,222,223).

Los siguientes avances fueron una mejora de los aspectos técnicos como el diseño de nuevas fuentes de RF mas potentes capaces de generar mas energía y electrodos capaces de disipar esa energía a los tejidos.

La hipertermia es actualmente una de las materias sobre la que más estudios se han realizado, dentro de la terapia local antitumoral, en Japón existe un grupo para el estudio de la hipertermia desde 1978 y es posiblemente el país con más equipos dedicados a la hipertermia (en sus diversas modalidades).

En 1986, el equipo japonés de Tabuse desarrolló un sistema de microondas coaxial de pequeño diámetro que podía usarse de modo percutáneo para la destrucción de tejido hepático profundo. Durante las últimas décadas, 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 (151,170,208).

La primera destrucción de un tumor realizada con láser fue publicada por Bown en 1983 (21). Desde entonces los estudios experimentales han demostrado que se puede producir una lesión térmica con láser de neodimio-itrio-aluminio (Nd-YAG) (156). Los láser de Nd-YAG se han utilizado para el tratamiento paliativo de tumores del tracto gastrointestinal (119). El primer uso del láser para tratar a pacientes con hepatomas y metástasis hepáticas fue publicado por Hashimoto et al (64) y Steger et al (228).

#### **1.2.3.7.2 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 (123). 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 citoplásmicas y mitocondriales y los complejos ácido nucleico-histonas (81). A estas temperaturas, las células aparecen contraídas con citoplasma hiper Cromático, núcleos picnóticos e hialinización del tejido colágeno (66). 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 (78,247). Las técnicas de destrucción térmica deberían intentar mantener un rango de temperatura entre 50 y 100 °C en todo el volumen del tejido diana.

El tejido sufre cambios histológicos por el efecto de la hipertermia. De forma que pueden distinguirse 4 zonas en la fase inicial tras la destrucción térmica en tejido hepático normal (211):

- 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.



Fig.1.2.3.7.2.1: Corte macroscópico de lesión de necrosis por radiofrecuencia. Se aprecian las 4 zonas por el efecto de la hiperemia.

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 (72,77). 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 (244). 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 (188,211). 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 (77,211).

Los vasos sanguíneos habitualmente se preservan del daño por calor (211), permitiendo entonces tratamiento de los tumores más cerca de los vasos principales hepáticos.

### 1.3 MÉTODOS DE HIPERTERMIA ANTITUMORAL

#### 1.3.1 *Coagulación con microondas*

Esta técnica de ablación intersticial se basa en la conversión de la energía en calor, para provocar la coagulación térmica tisular, mediante una onda electromagnética de alta frecuencia.

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 el tejido vivo consiste en la rotación de moléculas de agua inducida por la corriente alterna de las microondas de velocidad ultrarrápida ( $2.450\pm 50$  MHz) emitidas por el segmento distal de una sonda percutánea (204).



Fig. 1.3.1.1: Sondas de aplicación de microondas (Dcha) y generador de microondas (Izda)

Desde el punto de vista técnico, puede realizarse de manera percutánea, por laparoscopia o laparotomía. La monitorización es sencilla y la ablación, que parece dependiente del tamaño tumoral, se produce con rapidez (70,181).

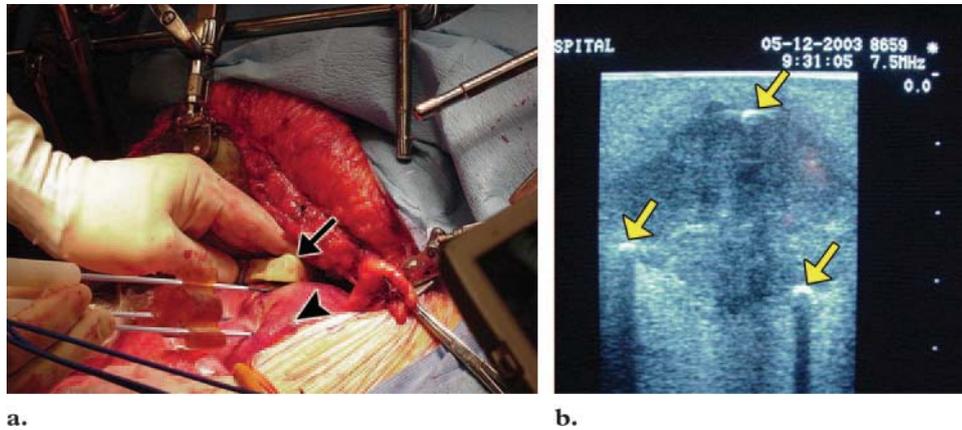


Fig. 1.3.1.2: Sondas de microondas aplicadas sobre hígado (Dcha) y ecografía de tumor hepático (Izda), en la que se observa la colocación de las tres sondas (flechas amarillas)

Hasta el momento existe sólo una limitada experiencia en el tratamiento del CHC (64,181), donde se describen tasas de recidiva local que oscilan entre 0-10% y una supervivencia a los 3 años que oscila entre el 63 y el 92% (70). Seki et al. (213) han comparado los resultados del tratamiento con esta técnica percutánea frente a la IPE en el manejo de pacientes cirróticos con CHC único y pequeño ( $\leq 2$  cm en su diámetro máximo), observando que, aunque la supervivencia a los 5 años era similar en el caso de los tumores bien diferenciados (43 pacientes) (70% vs. 78% con IPE), la coagulación con microondas fue significativamente mejor en el caso de los CHC pobre o moderadamente diferenciados (47 pacientes), con una supervivencia a los 5 años del 78% frente al 38% de la IPE. En este grupo, 9 de los 22 pacientes tratados con IPE, pero sólo 2 de los 25 tratados con microondas, desarrollaron una recidiva local en el mismo segmento hepático.

Sus resultados parecen ser peores en el caso de las metástasis hepáticas, aunque pequeñas series con metástasis múltiples describen resultados similares a los de la resección (70).

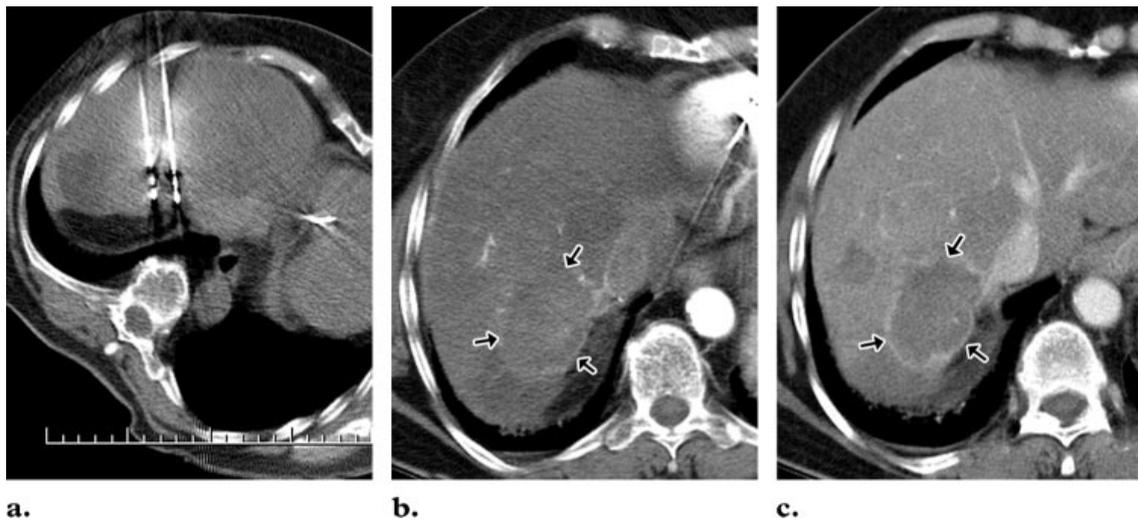


Fig. 1.3.1.3: TC de hígado metastático. Tratamiento de metástasis mediante microondas. Sondas aplicadas sobre tumoración (a), tumoración inmediatamente después de aplicación de microondas (b) y horas después (c), en el que se observa captación periférica de contraste (hiperemia).

En cuanto a las complicaciones, aparecen en un 14% de los CHC y un 20% de las metástasis. Entre las descritas destacan la presencia de neumotórax, abscesos hepáticos y pulmonares, trombosis portal, hemorragia, fístula biliar y fracaso hepático (70). Asimismo, se ha descrito la diseminación tumoral intraperitoneal y a lo largo del trayecto de la sonda (207). Recientemente se ha observado, en un modelo experimental, la posibilidad de que esta técnica pueda acelerar el crecimiento tumoral residual hepático tras la ablación. Sin embargo, no existen aún estudios clínicos que lo corroboren.

### 1.3.2 Fotocoagulación con láser

Consiste en la inserción en el tejido hepático, de forma percutánea y guiada por imagen, de fibras ópticas de láser. Su luz se dispersa por el tejido y se convierte en calor que, tras una exposición de entre 3 y 20 minutos, produce la necrosis coagulativa tumoral (70,228).



Fig. 1.3.2.1.: Generador de láser

Hasta el momento existe sólo una limitada experiencia con esta técnica. 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 (97).

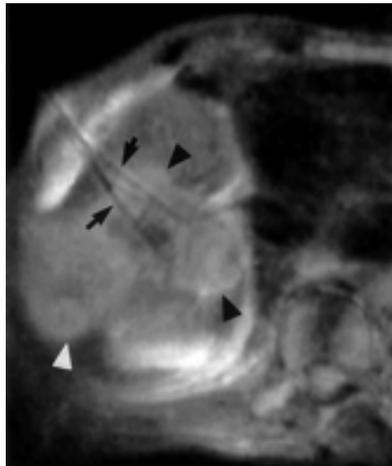


Fig. 1.3.2.2.: Ablación con láser de metástasis de carcinoma de colon. Imagen de RM que muestra las agujas en una tumoración hiperintensa antes del tratamiento

El porcentaje de tumores en los que se logra la necrosis completa oscila entre el 40 y el 98%, siendo mayor en los tumores de pequeño tamaño (64,229).

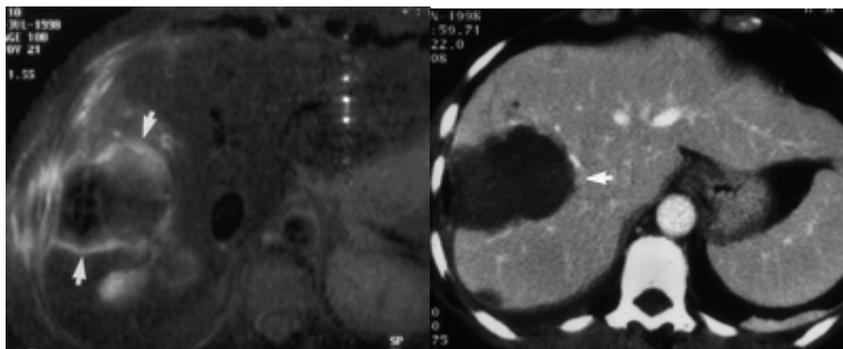


Fig. 1.3.2.3.: Imagen de RM en T2 realizada inmediatamente después de ablación con láser (izda), muestra un tumor de baja intensidad de señal con anillo periférico hiperintenso (hiperemia). TC en fase portal (dcha), obtenida 24 horas después de la ablación, muestra un tumor avascular, indicando el éxito del tratamiento

La destrucción con láser se ha utilizado para el carcinoma hepatocelular y las metástasis hepáticas (104). 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 (176) 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 (176). Amin et al (9) 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 (9). 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 (244). 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.

Las complicaciones parecen escasas, y entre ellas destacan fiebre y dolor abdominal y, con menor frecuencia, hematomas subcapsulares y derrame pleural (70). Sin embargo, existen pocos datos sobre los índices de control local durante el seguimiento, así como sobre la supervivencia a largo plazo, con cifras que varían entre el 42 y el 15% a los 3 y 5 años, respectivamente. En el caso de las metástasis hepáticas se describe una supervivencia mediana de 16 meses (70).

### **1.3.3 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 (206,219,241).

Los ultrasonidos de alta intensidad es una terapia no invasiva que permite el tratamiento de lesiones grandes sin exposición quirúrgica y sin necesidad de inserción instrumental (235,250). Se coloca un transductor de localización extracorporeal, que permite el tratamiento de tumores causando necrosis coagulativa, el haz de ultrasonidos es capaz de actuar en profundidad.

En los últimos años, esta terapia se ha utilizado a nivel experimental en la ablación de tejido no tumoral y en el tratamiento de tumores implantados en hígado in vivo, así como en el tratamiento del cáncer de mama (67).

Los HIFU se han convertido en una terapia no invasiva que permite, mediante la deposición de energía acústica, la ablación del tejido. Se está utilizando en el tejido prostático, hepático y en cáncer de mama y fibromas uterinos (110). Por otro lado, los HIFU pulsados usando pulsos de bajo ciclo minimizan la generación de energía térmica y la alteración de las propiedades del tejido. Este singular método de aplicación tiene aplicaciones potenciales en la terapia génica (58,8), trombolisis (69,231), y terapia de tumores sólidos, que presentan vasos irregulares, elevación de la presión intersticial y tejido colágeno denso que impide la actuación correcta del tratamiento en el tejido (106,160).

### **1.3.4 Inducción electromagnética e implantes ferromagnéticos**

El fenómeno de la inducción magnética fue descrito por Michael Faraday en 1831 al comprobar que campos magnéticos en movimiento eran capaces de inducir una corriente eléctrica. Faraday experimentó con un imán, el cual era desplazado en el interior de un tubo rodeado por una bobina produciéndose una corriente eléctrica en la misma, cuando el imán no estaba en movimiento la bobina no registraba electricidad. De lo que se concluye que necesitaba que el imán estuviera en movimiento para producir electricidad.

Estas corrientes eléctricas eran capaces de generar calor al actuar sobre un material ferromagnético introducido en el organismo. Si este material se introducía en el seno de un tumor, el calor generado podría destruir la tumoración (162).

### **1.3.5 Quimioterapia hipertérmica**

Consiste en la inyección de agentes quimioterápicos a alta temperatura.

El calor aumenta el efecto citotóxico de los quimioterápicos, de manera que el uso combinado de ambos produciría un efecto mayor que el uso individual. Algunos fármacos pueden reducir su eficacia a altas temperaturas, por lo que no todos son útiles para esta terapia.

Se trata de un procedimiento todavía experimental y suele usarse en combinación con otros métodos de hipertermia (149).

### **1.3.6 Inyección de suero salino a alta temperatura**

Es un método muy sencillo que consiste en la introducción intratumoral percutánea de suero caliente a la máxima temperatura (90-100°C) calentado externamente (101), con el objeto de provocar la necrosis del tumor.

El agua destilada tiene el efecto adicional de hipoosmolaridad.

La ventaja de este método son:

- que las sustancias inyectadas son más fisiológicas y menos irritantes
- causan menos dolor que el etanol
- pueden ser inyectadas en una cantidad prácticamente ilimitada.

No se han descrito prácticamente complicaciones con el uso de esta técnica (255).

### **1.3.7 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 (183) 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 (183).

## 1.4 ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA DESTRUCCIÓN TÉRMICA

Para destruir adecuadamente una lesión, el tumor ha de ser expuesto a temperaturas citotóxicas.

El tamaño de la lesión, al usar láser (72,237), radiofrecuencia (129,161) o microondas (2,214), se limita a 1,6-2 cm y, con HIFU, a 0,4-1 cm (99,206).

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 durante la destrucción por radiofrecuencia (133,134).

Se han desarrollado varias estrategias con el fin de mejorar las interacciones tejido-energía para la destrucción térmica (78). Estas estrategias incluyen:

1. 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 (97), aunque el posicionamiento preciso de múltiples sondas es más difícil técnicamente. En el caso de la RF, se puede aplicar sondas expansibles con electrodos múltiples (4 o 10) que se abren como un paraguas (87).

2. Electrodo refrigerado 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 (84,90,92).

3. 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 (176,244).

4. Pulsos de energía. Se alternan periodos de deposición de mucha energía con periodos de deposición de poca energía. El tejido alrededor de la punta se enfría 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 (79,175).

5. 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 (136).

Tres factores pueden explicar el aumento del volumen de necrosis:

a. 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.

b. Mayor tolerancia a mayor generación energética por enfriamiento del tejido o disminución de la impedancia tisular.

c. Efecto citotóxico directo del suero salino caliente en los tejidos.

La inyección de compuestos de hierro también se ha usado en la destrucción por microondas y en la radiofrecuencia (RF) (162).

6. 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 (52,80). 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 (188). Shibata et al publicaron un efecto significativamente mayor tras interrumpir el flujo sanguíneo simultáneamente a la aplicación de microondas percutáneas (215), y este efecto también se ha demostrado en la coagulación intersticial con láser (98).

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 (171). 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 (98).

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 (80), pero no se ha aplicado a humanos.

7. 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 (99,153).

## 1.5 METODOLOGÍA DE LA DESTRUCCIÓN TÉRMICA

La destrucción térmica puede hacerse como una técnica percutánea (81,203,204) o durante procedimientos abiertos o laparoscópicos (50,215). 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 dañar los vasos hepáticos. La ultrasonografía es la técnica más utilizada, pero la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) aportan mayor claridad de definición tejido-tumor.



Fig. 1.5.1: Imagen ecográfica del procedimiento de ablación por RF, en la que se observa como la punta del electrodo está situada en el interior de la lesión hepática.

Se inserta la sonda térmica con la ayuda de control por imagen 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:

Para el tratamiento con radiofrecuencia: 50-90 W durante 5-7 min.

Para el tratamiento con microondas: 60-80 W durante 60-120 s.

Para el tratamiento con láser: 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) (230), aunque esta técnica está actualmente en investigación.

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 (233).

## **1.6 MONITORIZACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ABLACIÓN TÉRMICA**

La ecografía es un método de imagen muy útil como guía para realizar la ablación térmica, aunque la técnica presenta ciertas limitaciones para evaluar si el procedimiento ha sido efectivo. Una de las razones es la imagen hiperecogénica que se ve durante la destrucción térmica causada por la formación de burbujas del agua tisular evaporada y que no se correlaciona con exactitud con el daño coagulativo (85,166,223) . Además, la imagen se hace heterogénea en minutos (78) 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 necrosados la totalidad del tumor y un margen periférico (de seguridad).

### **1.6.1 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.

### 1.6.1.1 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 (85).

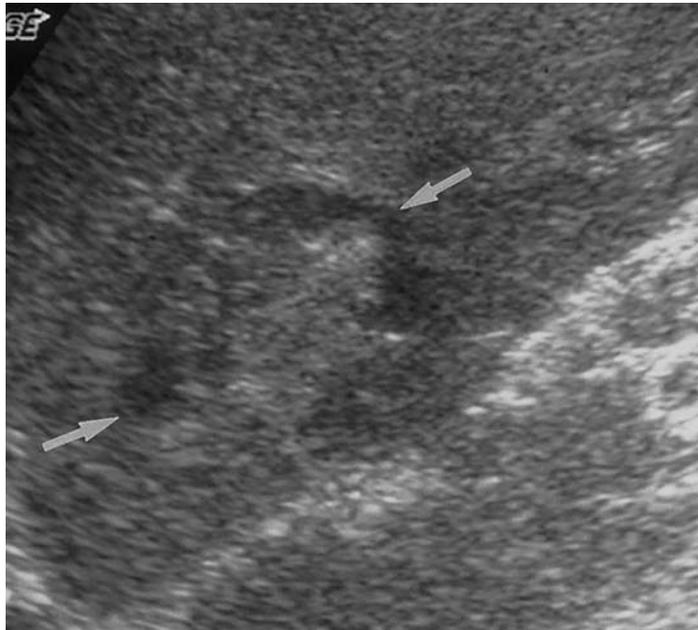


Fig. 1.6.1.1.1: Imagen ecográfica de hepatocarcinoma después del tratamiento con RF

La TC con contraste es el método preferido para el seguimiento. Se observan áreas redondeadas o en forma de lágrima que no captan contraste (como el parénquima hepático normal) inmediatamente después de la destrucción térmica, aunque se desarrollan márgenes más precisos a las dos semanas posteriores al tratamiento (85,164). 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 (223). Habitualmente se resuelve al mes 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 (87,88).

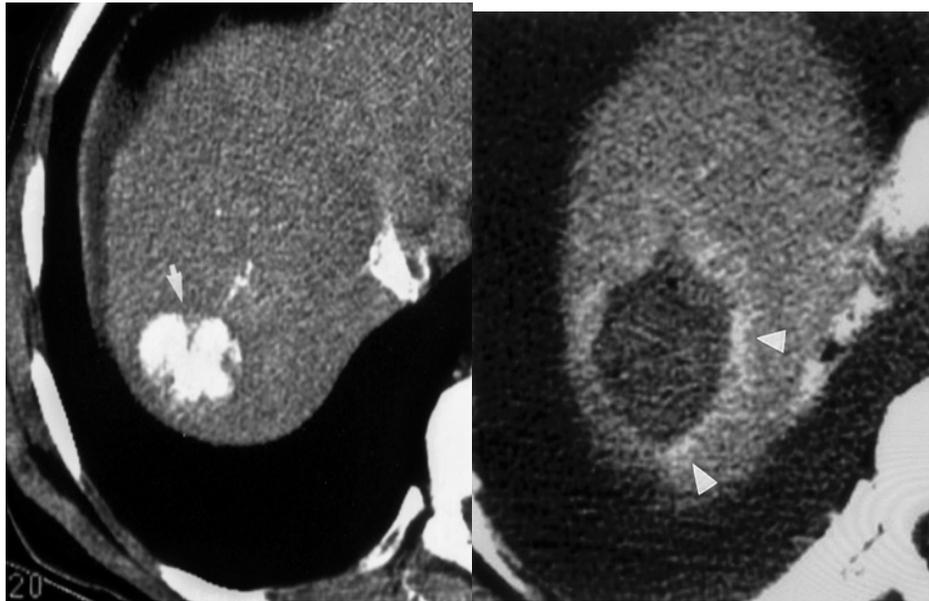


Fig. 1.6.1.1.2: Imagen de HTC en TC. A la dcha, tumor hipervascular, antes de la ablación térmica. A la izda, después de la ablación. Vemos el tumor hipodenso con halo hiperdenso, de hiperemia.

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 (164). 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 (164). 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 (240) y corresponde con la necrosis coagulativa encontrada tras el tratamiento con microondas.

### 1.6.1.2 Marcadores tumorales

Las concentraciones de antígeno carcinoembrionario (CEA) y alfafetoproteína (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% (133,203,204,214) y 100% (102,108) , respectivamente, en los pacientes que tenían títulos elevados antes del tratamiento.

También se ha publicado que disminuyen tras la destrucción con láser (97). 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. Además, la mayoría de los pacientes que desarrollaron metástasis post-tratamiento ya presentaban títulos de marcadores altos tras la RF (50).

## **1.7 BASES DE LA RADIOFRECUENCIA**

El espectro de las ondas electromagnéticas comprende un amplio grupo de energías que se producen cuando las cargas eléctricas (electrones) son acelerados en un determinado medio.

La RF forma parte del “espectro electromagnético”, este término agrupa a todas las formas de ondas electromagnéticas que viajan por el espacio a la velocidad de la luz, desde las ondas de baja frecuencia, como las ondas de radio, hasta las de alta frecuencia, como la radiación gamma.

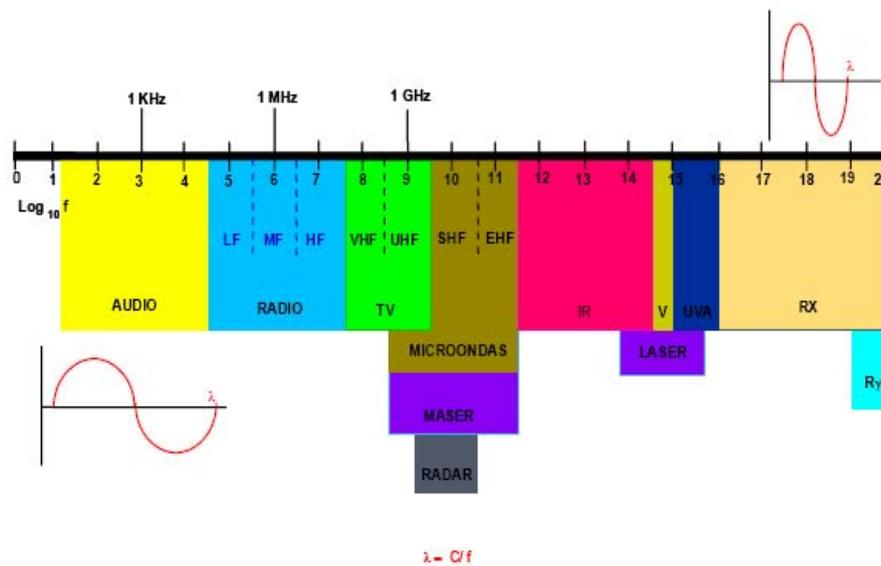


Fig 1.9.1: Espectro de ondas electromagnéticas

El espectro electromagnético abarca múltiples tipos de energía, desde los RX hasta la RF pasando por el espectro de la luz visible, las microondas, láser etc. La RF ocupa la porción del espectro situada entre una frecuencia de 3 KHz y 300GHz.

Las ondas electromagnéticas se caracterizan por su longitud de onda, su frecuencia y su energía. Los tres parámetros van interrelacionados, aunque suele ser la longitud de onda y la frecuencia los que definen los diferentes tipos de energía.

Las ondas electromagnéticas pueden clasificarse en "*radiaciones ionizantes*" o "*radiaciones no ionizantes*", dependiendo de su frecuencia y energía.

Las **radiaciones ionizantes** son ondas electromagnéticas de frecuencia extremadamente elevada (rayos X y gamma), que contienen energía fotónica suficiente para producir la ionización (conversión de átomos o partes de moléculas en iones con carga eléctrica positiva o negativa) mediante la ruptura de los enlaces atómicos que mantienen unidas las moléculas en la célula.

Las **radiaciones no ionizantes** constituyen, en general, la parte del espectro electromagnético cuya energía fotónica es demasiado débil para romper enlaces atómicos. Entre ellas cabe citar

la radiación ultravioleta, la luz visible, la radiación infrarroja, los campos de radiofrecuencias y microondas, los campos de frecuencias extremadamente bajas y los campos eléctricos y magnéticos estáticos.

La RF es una porción del espectro electromagnético que agrupa a un amplio abanico de energías producidas cuando las cargas eléctricas son aceleradas en un medio. La longitud de onda de la RF es relativamente larga, comparadas con otros tipos de energía y su capacidad de producir daño celular directo es escasa.

La RF se podría resumir en una corriente eléctrica alterna con frecuencias desde 20kHz hasta 20MHz y una longitud de onda larga (aproximadamente de 650 m.).

La RF se utiliza normalmente como bisturí eléctrico o como un electrodo para destrucción tisular en profundidad, el mecanismo de acción en ambos es similar.

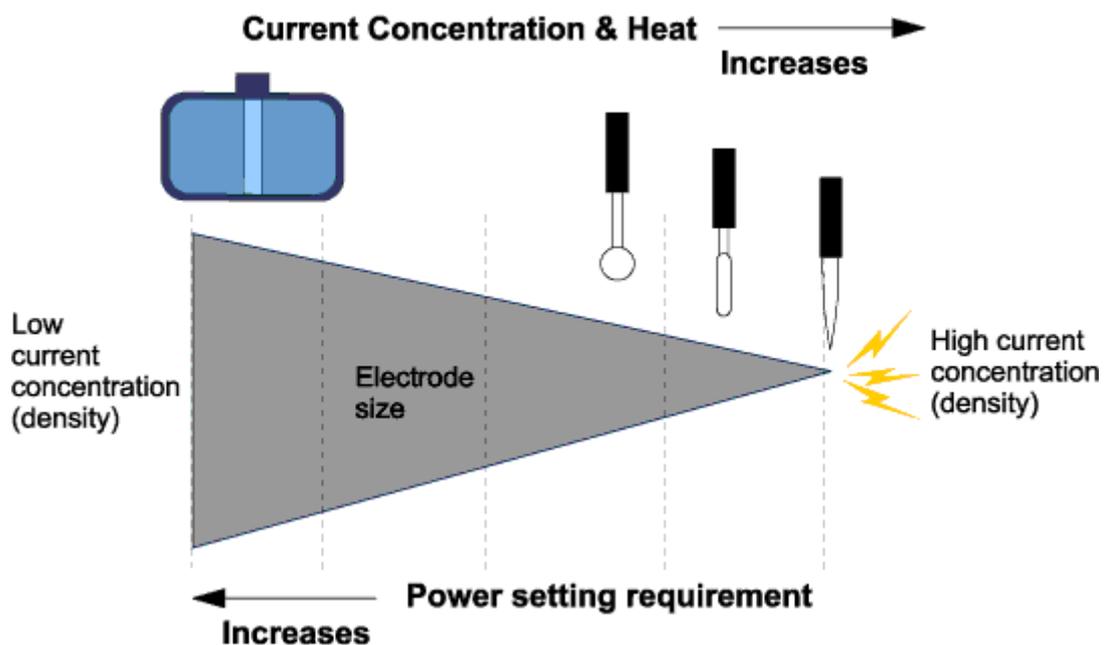


Fig 1.9.2.: Esquema de la acción de la RF producida por el bisturí eléctrico. Hacia la dcha. se concentra toda la energía en un pequeño punto produciéndose el corte o la coagulación. A la izda. aumenta la superficie de contacto (placa de retorno) la energía se disipa en un área muy grande no produciéndose elevación de la temperatura

Los aparatos de RF actuales se componen de tres elementos principales: la fuente de RF (donde se modula la corriente eléctrica), los electrodos de aplicación (modificaciones más o menos complejas del simple electrodo utilizado en el bisturí eléctrico) y los aparatos de control y medida (de constantes electrotécnicas, temperatura etc.).

Las fuentes de RF suelen ser capaces de generar mayor energía que las fuentes de los bisturís convencionales; hasta 200 W de potencia.

Los electrodos utilizados se componen esquemáticamente de una aguja de pequeño diámetro y longitud de hasta 40 cm, aislada en toda su longitud excepto en los últimos cm. donde está en contacto directo con el tejido que va a ser destruido. La punta de este electrodo puede contener los terminales de los aparatos de medida de las constantes eléctricas y de la temperatura.

Durante la aplicación de la RF no es el electrodo el que se calienta sino el tejido de alrededor, de tal modo que el tejido llega a desecarse y formar una escara alrededor del electrodo la cual se comporta eléctricamente como un aislante impidiendo que continúe el paso de la electricidad. Esta es la principal limitación de este método, con este sistema se suelen ocasionar lesiones de forma elíptica (con el eje mayor a lo largo del eje del electrodo) y con un diámetro mayor de apenas 1.5 – 2 cm.

Dado que este volumen lesional es insuficiente para lograr la destrucción con márgenes oncológicos de la mayoría de los tumores hepáticos, se han diseñado una serie de modificaciones tanto en las fuentes como en los electrodos y en las formas de aplicación para lograr el objetivo de aumentar el área lesional.

## 1.8 FUENTES DE RF

Las fuentes de RF convierten la energía eléctrica (con una frecuencia de 50-60 Hz/Seg.) en energía de RF (con una frecuencia de 450-600 KHz/seg.). La potencia generada por las primeras fuentes era de apenas 50 W, aunque los actuales son capaces de liberar una potencia de hasta 200 W.

La mayoría de fuentes poseen sensores que miden la temperatura en la punta del electrodo y tienen capacidad de medir las constantes eléctricas durante la termoablación (impedancia e intensidad de la corriente), mediante un circuito de control paralelo, así como el tiempo de duración del procedimiento.

La mayoría de los generadores poseen un sistema de seguridad que hace desconectarse el aparato cuando se alcanzan impedancias altas, del orden de 100  $\Omega$ , esto es porque cuando la impedancia aumenta significa que el tejido alrededor del electrodo comienza a sufrir el proceso de formación de una escara que aislaría el circuito e impediría el paso de la corriente.

Las fuentes de RF se pueden ajustar de forma manual o automática para mantener una temperatura constante, para mantener una impedancia constante, para mantener una corriente constante o para una duración del procedimiento determinada (suele ser en torno a los 12 min.).

La intensidad de la corriente suele ser baja al principio de la sesión (en el orden de 10 a 15 W) con el fin de evitar una desecación temprana de los tejidos alrededor del electrodo, como se ha expuesto antes, la mayoría de los generadores vienen programados a este respecto.

Como ya hemos indicado existen, en general, tres formas de liberar la energía:

El modo de potencia constante (mantienen la potencia a pesar de la variación de las otras variables)

El modo de control por la temperatura (liberan la potencia necesaria hasta alcanzar y mantener una determinada temperatura, por encima de la temperatura de necrosis celular)

El modo de impedancia constante (el aparato se desconecta si se alcanza una impedancia alta)

La mayoría de los modelos de generadores poseen programas ajustados a las propias características de la fuente y del electrodo y pueden trabajar con ajustes de forma manual.

También pueden programarse para liberar la energía en forma de pulsos, que como hemos expuesto anteriormente es mas eficaz que la forma continua.

Las fuentes de RF pueden disponer de los siguientes ajustes para el control de la sesión de termoablación:

- Impedancia , control de la impedancia antes durante y después del procedimiento
- Modo de aplicación en pulsos de la RF, selecciona el tipo de pulsos y la frecuencia de los mismos
- Control de temperatura, en uno o varios lugares de la lesión
- Tiempo del procedimiento, permite preseleccionar la duración de la sesión
- Control de la temperatura, ajusta automáticamente la potencia para mantener una temperatura constante.

Las placas de retorno son un elemento crucial en los circuitos de RF, deben permitir un retorno de la electricidad sin peligro de lesiones a ese nivel. Como se utilizan potencias elevadas durante la termoablación (en torno a los 100 a 150 W.) se colocan al menos dos placas de retorno.

Si la superficie de contacto de la placa base no es extensa puede sufrir un calentamiento durante la termoablación, alcanzando hasta 40°C. Por lo que en muchos de los sistemas se coloca un termopar entre la placa y la piel para evitar accidentes, reduciendo automáticamente la potencia si se alcanzan estas temperaturas.

Habitualmente las placas se colocan en una superficie cutánea plana y bien vascularizada, con capacidad de refrigeración, como la cara antero-superior del muslo.

## **1.9 TÉCNICA DE RADIOFRECUENCIA**

La técnica de la ablación por radiofrecuencia consiste en lograr la destrucción de la lesión tumoral mediante la elevación de la temperatura celular por encima del nivel de desnaturalización de las proteínas.

La radiofrecuencia es una técnica que utiliza corriente alterna de alta frecuencia para calentar los tejidos. Se trata de ondas electromagnéticas con frecuencias desde 20kHz hasta 25MHz y una longitud de onda relativamente larga (650m).

La ablación tumoral por RF se hace generalmente con técnica monopolar. Se debe colocar en el paciente un electrodo neutro o de dispersión. El paciente forma pues, parte de un circuito cerrado constituido por el generador, la corriente de entrada a través de la aguja y la corriente de salida que se recoge en el electrodo de dispersión.

El generador suele tener una potencia que oscila entre 50 y 200 W. Este generador produce una corriente oscilante de alta frecuencia (400-500 KHz) dentro de los tejidos del paciente. Dada la alta resistencia eléctrica del cuerpo humano comparado con los electrodos metálicos, se produce una marcada agitación iónica en los tejidos alrededor de la aguja de la corriente eléctrica oscilante. La agitación iónica produce calentamiento tisular por fricción alrededor del electrodo.

Este calentamiento por fricción genera elevadas temperaturas locales que provocan necrosis coagulativa tisular (77,91).

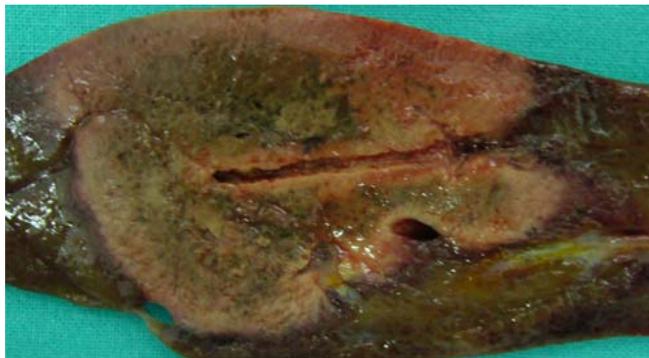


Fig. 1.11.1: Tejido hepático necrosado por el efecto de la RF.

El daño térmico a nivel celular es directamente proporcional a la temperatura alcanzada por el electrodo y la duración de la aplicación.

Una temperatura de 50-55 °C durante 4 a 6 minutos produce un daño celular irreversible. A temperaturas entre 60 y 100 °C se obtiene una coagulación casi instantánea de los tejidos con daño irreversible de las mitocondrias y enzimas citosólicas. A una temperatura de 110 °C se produce vaporización y carbonización con formación de una escara y la difusión del calor disminuye.

Para un adecuado tratamiento de las lesiones es necesario que todo el volumen tumoral sea sometido a temperaturas citotóxicas, es decir, como mínimo superior a 50 °C durante toda la duración del tratamiento (84,199). Las áreas de necrosis creadas pueden ser irregulares siempre presentan una demarcación bien precisa y están rodeadas por un halo hemorrágico con reacción inflamatoria aguda que es bien visible a partir de la primera semana de tratamiento. Meses después del tratamiento el área de necrosis será reemplazada

gradualmente por tejido conjuntivo con retracción progresiva hasta desarrollar una cicatriz prácticamente invisible con el tiempo.

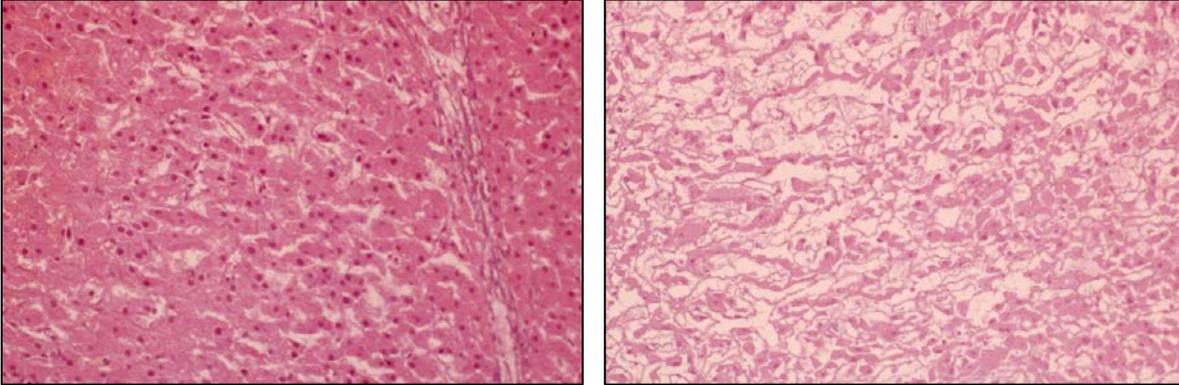


Fig. 1.11.2: a) Tejido hepático normal. b) Marcados signos de necrosis por coagulación

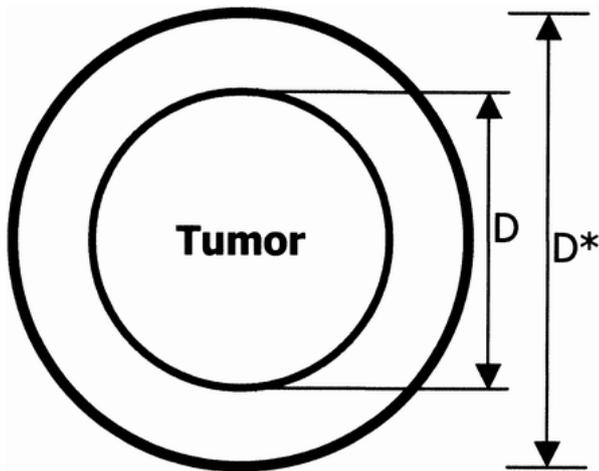


Fig. 1.11.3: Modelo esquemático del volumen de ablación ( $D^*$ ) efectivo, que debe ser el volumen del tumor ( $D$ ) y además 1-2 cm de margen peritumoral (de seguridad).

Con los dispositivos monopolares iniciales, similares a los utilizados el área de tejido coagulado estaba limitada por la dispersión del calor a un diámetro máximo de 1,6cm.

Por otra parte, las altas temperaturas obtenidas en la punta del electrodo condicionaban desecación y ebullición del tejido aumentando la impedancia local y reduciendo así la necrosis tisular.

El desarrollo tecnológico en los últimos años ha permitido superar, en parte, estos problemas y obtener una mayor área de necrosis tumoral (233).

Los sistemas de enfriamiento de la punta del electrodo permiten reducir hasta 20 y 25 °C la temperatura de la aguja mediante la infusión de suero fisiológico frío (cool tip device, Radionics, Tyco Healthcare group, Burlington, MA, EE.UU.). Este sistema favorece el aumento del área de conducción de la corriente de RF y la difusión del calor sin alcanzar temperaturas de ebullición. Los electrodos cool-tip gracias a su sistema de refrigeración interna previenen la carbonización del tejido. Éstos se han utilizado ampliamente en la práctica clínica, probablemente porque son capaces de proporcionar una zona más previsible de la coagulación. Mientras proporcionan el suficiente volumen de coagulación para tratar tumores de mayor tamaño. Con este sistema se puede inducir una necrosis coagulativa superior a 4 cm en tejido normal ex vivo y de aproximadamente 2,4 cm en el tejido hepático normal in vivo.

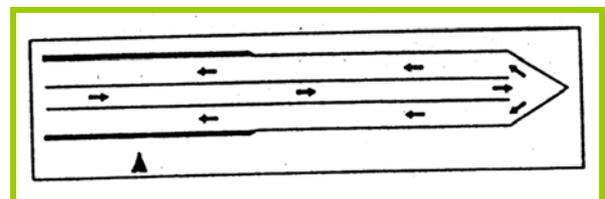
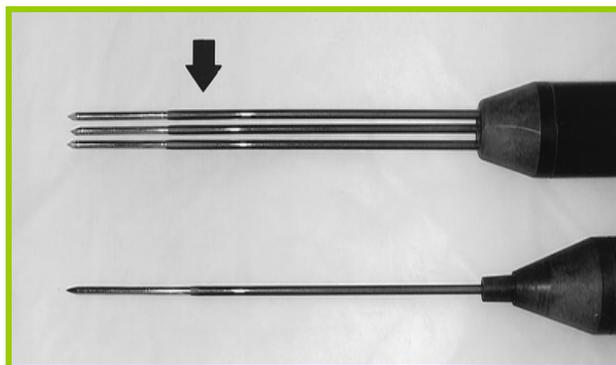


Fig. 1.11.4: Electrodo cool-Tip, de una sola aguja y de 3 agujas (cluster). Abajo, dibujo representativo de una aguja con sistema de enfriamiento interior. Consiste en dos canales internos por los que circula líquido frío.

Otros desarrollos tecnológicos se basan en el incremento de la superficie activa de calentamiento utilizando dispositivos multipolares con múltiples terminales (arpones) capaces de emitir RF y monitorizar, directamente, la temperatura y la impedancia a nivel local. El número y la longitud de apertura de estos arpones son variables, en función del modelo y del volumen de ablación deseado.

Uno de estos sistemas (RITA Medical systems, Mountain view CA, EE.UU.) se basa en la medición directa de la temperatura. Este tipo de electrodo está formado por un sistema coaxial con un trocar eléctricamente aislado que alberga en su interior 7 o 9 arpones curvos de diferentes longitudes que se despliegan dentro de la lesión. Al final del procedimiento los arpones se repliegan y se puede realizar una coagulación completa del trayecto de punción. Boston Scientific (Boston Scientific, Natick, MA, EE.UU.) comercializa un sistema de RF que se basa en la medición de la impedancia eléctrica más que en la temperatura. Este sistema emplea una fuente de potencia máxima de 200 W y una frecuencia de 480 kHz. La aplicación se hace a través de un electrodo monopolar con 12 prolongaciones expansibles que se alojan en una cánula de 2,5 mm y se abren en forma de “paraguas” en el seno del tumor al realizar una tracción en la parte final del mango del electrodo, de forma que alcanza un diámetro máximo de 4 cm.



Fig. 1.11.5: Electrodo expansible, modelo de 12 ganchos.



Fig. 1.11.6: Electrodo expansible con perfusión de suero.

Además de estos sistemas, existen otros diseños de RF en estudio que incluyen los dispositivos bipolares y los electrodos perfundidos con suero que aumentan la capacidad de difusión de la energía.

Estos electrodos de perfusión, proporcionan infusión de suero salino en el tejido a través de una o más salidas en la superficie del electrodo. Se demostró que aumentaba la eficiencia en la deposición de energía, pero con el inconveniente que producían áreas de coagulación con formas menos reproducibles y un mayor grado de complicaciones (30,93).



Fig. 1.11.7: Electrodo con perfusión de suero.

Para obtener un incremento de las zonas de coagulación, se ha creado recientemente la combinación de más de un sistema en el mismo aplicador. Estos sistemas híbridos combinan la eficiencia de la perfusión de suero salino con la mayor reproductibilidad de los cool-tip (32).

La perfusión de suero salino en el tejido hace que aumente la conductividad del tejido y transfiere calor de convección en puntos calientes durante la radiofrecuencia.

Con esta técnica se ha demostrado una mejor deposición de la energía y de volúmenes de coagulación.

La colocación ideal del suero salino no ha sido todavía definida.

Haemmerich et al (93) demostró mediante un modelo matemático que los puntos más calientes se encontraban alrededor de los 2,5 mm. Por eso, en nuestro diseño incluimos la infusión en al menos un punto caliente. Técnicamente fue posible garantizar infusión en dos puntos calientes de la ablación mediante sondas equidistantes (electrodo híbrido).

La eficacia será evaluada usando un modelo en el hígado de cerdo vivo midiendo el volumen de coagulación, diámetro de coagulación y deposición de la energía.

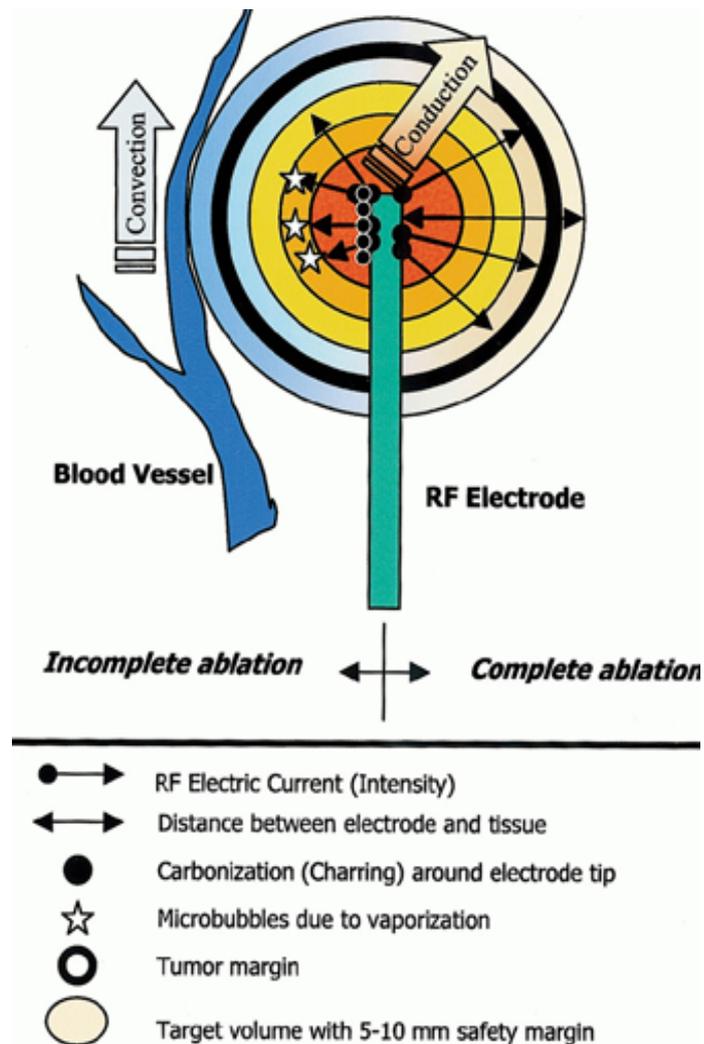


Fig. 1.11.8: Dibujo ilustrativo que muestra la eficacia térmica. Para realizar una adecuada ablación el calor debe llegar 1 cm más allá del tumor (margen de seguridad). La producción de calor aumenta con el incremento de corriente eléctrica. La conducción del calor decrece al aumentar la distancia del tejido a la punta del electrodo, con la vaporización y con la carbonización que se produce alrededor de la punta del electrodo.

## 1.10 ESTADO ACTUAL DE LA RADIOFRECUENCIA COMO MÉTODO DE HIPERTERMIA

Está bien documentado que el margen de resección de los tumores hepáticos debe de ser de al menos 1cm en todo su perímetro, dado que márgenes mas pequeños están relacionados indefectiblemente con la recidiva local (36,62).

Con un electrodo simple aplicado directamente en el seno del parénquima hepático el diámetro de las lesiones obtenidas es del orden de 1.5 cm, insuficiente para provocar la destrucción de la mayoría de las lesiones hepáticas encontradas en la clínica. Se han introducido una serie de modificaciones con el fin de ampliar el área lesionada y de mejorar el rendimiento del sistema.

### 1.10.1 *Electrodo expansible*

Fue diseñado en 1997 por LeVeen (128). Se trata en realidad de un electrodo simple desplegable formado por varios electrodos simples muy cerca unos de otros (alambres con memoria unidos por una base) que se introducen a través de una sola punción por una cánula de 16 G y se despliegan en forma de paraguas por un mecanismo de resorte. Esto incrementa bastante la superficie de contacto electrodo-tejido y por tanto la cantidad de energía depositada y el área afectadas por la hipertermia. Se comportaría como múltiples electrodos monopolares y la lesión obtenida sería la suma de las producidas por todos ellos.

El número de ganchos o electrodos que se despliegan es variable, los primeros electrodos tenían solo 4 ramas desplegables y eran de grueso calibre, existen actualmente electrodos mucho más finos y de hasta 12 ramas desplegables.



Fig 1.12.1.: Electrodo expansible, modelo de 8 ganchos.

Para el tratamiento de lesiones de gran diámetro se suele utilizar la técnica del “pull back”, que consiste en introducir el electrodo en la zona mas profunda de la tumoración, hasta sobrepasarlo, desplegar los ganchos y aplicar la RF, retirar unos mm el electrodo (previamente plegados los ganchos) y posteriormente volver a desplegarlos para realizar una nueva aplicación de RF. Esta maniobra se puede repetir varias veces si es necesario.

Con este método se han conseguido lesiones esféricas de hasta 7 cm de  $\phi$  regulares con una sola introducción.

Algunas versiones de este procedimiento, utilizando el electrodo de 9 ganchos, pueden conseguir con una sola aplicación y sucesivos despliegues (técnica de “space-filling”), hasta un máximo de 5 cm  $\phi$  (unos 65 cm<sup>3</sup>) (15).

El volumen medio de necrosis alcanzada con un único despliegue en hígado porcino in vivo es de 14 cc (188).

Se logran diámetros de hasta 12 cm. con varias colocaciones (pull-back) en una misma sesión.

La consecuencia práctica de esta metodología es que cuando se desea tratar una lesión de más de 3,5 cm  $\phi$  (unos 23 cc, sin incluir el margen de resección deseable de tejido sano) son necesarias varias aplicaciones del electrodo de manera paralela.

Esta técnica, también llamada “overlapping” hace al procedimiento tedioso y bastante imprevisible, especialmente por la imposibilidad de controlar el límite entre la lesión térmica que está siendo creada y el tumor con pruebas de imagen en tiempo real (17,19).

Cualquiera de estos métodos de aplicación múltiple debe planificarse previamente ya que una vez iniciada la ablación los límites del tumor pierden nitidez aumentando el riesgo de una ablación incompleta y la consiguiente recidiva.

### **1.10.2 Electrodo con sistema de enfriamiento interior**

El denominado Cool Tip®, consiste en una aguja que actúa como electrodo simple monopolar convencional con dos canales internos por los que se hace circular, líquido frío por medio de una bomba peristáltica externa. Este método ideado por Goldberg en 1996 intenta disminuir la carbonización de la punta del electrodo por el enfriamiento a través de una corriente de agua a 4 °C.

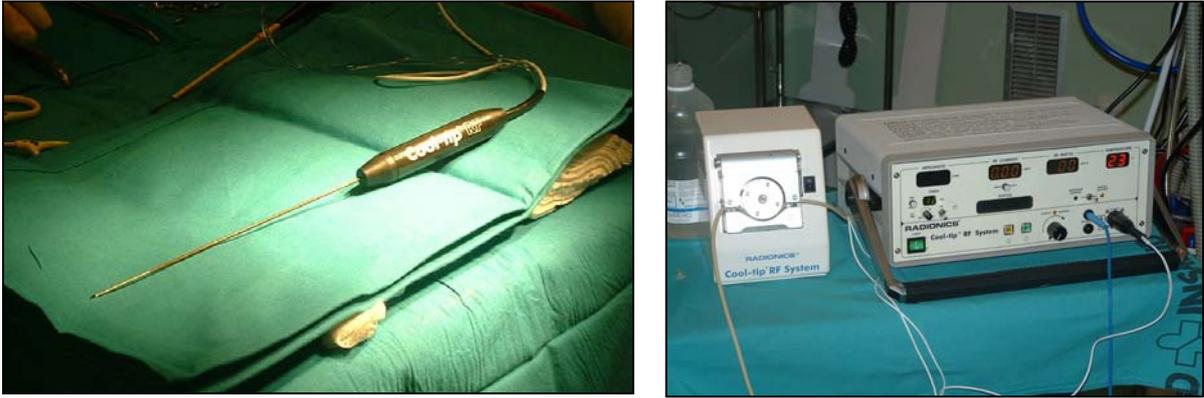


Fig 1.12.2.1.: Electrodo Cool-Tip® (Izda). Fuente de RF (a la derecha) y bomba peristáltica de perfusión para el enfriamiento de la punta

Dos grupos de investigadores han demostrado que este tipo de electrodos consigue una lesión más voluminosa que un electrodo convencional no perfundido (161). Durante experimentos “ex vivo” en hígado porcino se han conseguido diámetros lesionales máximos de 3,1 cm, en una sola sesión, y en experimentos “in vivo” también en hígado porcino de hasta 2,4 cm (unos 18 cm<sup>3</sup> de volumen). Aunque existen controversias respecto al volumen de coagulación alcanzado y otros autores refieren volúmenes menores (121).

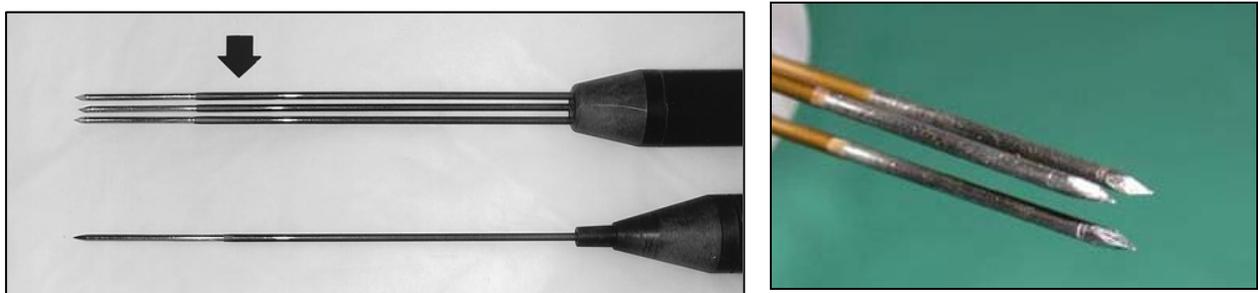


Fig 1.12.2.2: Electrodo Cool-Tip, de una sola aguja y de 3 agujas (Cluster) y detalle de sus puntas activas.

Una variación de este electrodo es el sistema de tres Cool-Tip® idénticos dispuestos paralelamente de manera triangular en un mismo soporte y separados 0,5 cm formando un triángulo equilátero, es el llamado cluster electrode (90)

Con él se puede conseguir hasta un máximo de unos 50 cc de lesión (la media en hígado porcino in vivo es de unos 24 cc) (53) si bien resulta más tediosa su aplicación y está penalizada con mayor índice de complicaciones. Estos dispositivos se han empleado en varios estudios clínicos no randomizados de hepatocarcinomas y metástasis hepáticas (77,135).

Una desventaja a priori de este método es que al enfriar el electrodo disminuirá la cantidad de calor transmitida al tejido con lo que se incrementa el tiempo necesario de aplicación así como los requerimientos energéticos. Este es uno de los electrodos que mas se utiliza en la actualidad.

### **1.10.3 Electrodo con perfusión de suero al tejido**

#### **1.10.3.1 Electrodo simple perfusor de suero**

Otra forma de mejorar el área lesional es a través de la perfusión de suero salino en la interfase del electrodo con el tejido con la finalidad de mejorar los parámetros locales, fundamentalmente la conducción eléctrica y por ende la deposición de energía.

En primer lugar se intentó modificar estos parámetros mediante el acondicionamiento del tejido diana con una inyección de suero salino y posterior aplicación de la RF. Este procedimiento fue ensayado en primer lugar por Goldberg y Livraghi (86,136) y con posterioridad por otros autores encontrando que la inyección de suero en el tejido, previa a la aplicación de RF producía un efecto de mejorar la deposición de energía.



Fig 1.12.3.1.1.: Fuente de RF con inyección de suero salino (Izda) y electrodos Berchtold de diferentes longitudes (Dcha)

Con posterioridad se desarrollaron los electrodos con perfusión continua a lo largo de aplicación de RF, este sería el electrodo monopolar e infusión continua de suero salino a través del electrodo. Es un método descrito también en 1997 por Livraghi (136) y por Miao (163) de forma independiente. Introduciendo suero salino a un ritmo de 10 ml/min se consiguieron diámetros lesionales máximos en hígado porcino sano in vivo de 3,9 cm.

El suero salino se ha utilizado como un agente conductor que facilita la deposición de energía a los tejidos. Los dispositivos de bisturí eléctrico tipo “floating Ball”, ya comercializados, son capaces mediante una simple irrigación con suero de la punta de un bisturí eléctrico, con terminación en forma de bola, de destruir una considerable cantidad de tejido alrededor del mismo, a diferencia de los bisturís eléctricos convencionales.

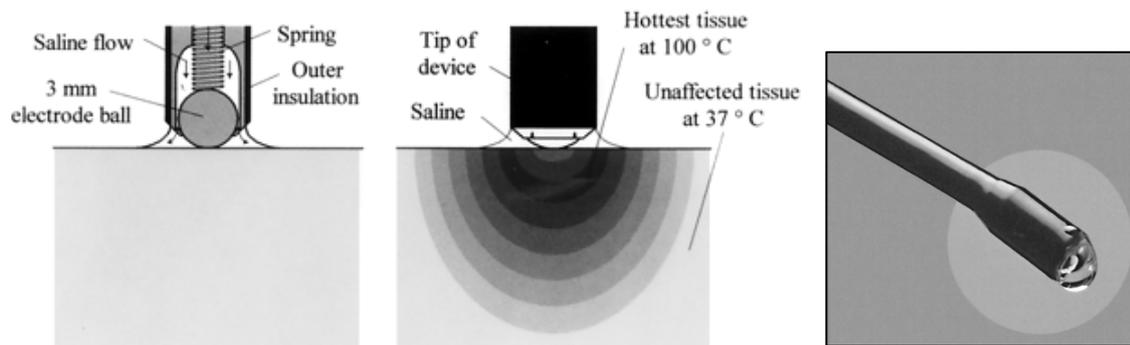


Fig 1.12.3.1.2.: Esquema del dispositivo de bola flotante y punta del dispositivo “floating ball” Tissue Link® comercializado (Dcha)

El mecanismo de acción es muy simple y al menos triple: la inyección de suero salino, a un flujo muy bajo 3-6 ml/min., desde la punta del electrodo actúa manteniendo los tejidos adyacentes húmedos, mejorando la conductividad, aumentando la superficie de contacto entre el electrodo y los tejidos y evitando la carbonización temprana de la superficie del electrodo (por la rápida desecación de los tejidos), mejorando, en definitiva, la transferencia de energía a los tejidos. Este dispositivo se utiliza sobre todo en la cirugía hepática, en la esplénica y en las nefrectomías parciales, permitiendo realizar una coagulación de una banda de tejido alrededor de la punta del electrodo lo suficientemente ancha como para poder seccionar por la zona coagulada sin apenas pérdida sanguínea.

Entre las ventajas de este tipo de electrodos frente a los bisturís eléctricos convencionales se encuentran:

- Efectúa una rápida y eficaz hemostasia sobre el tejido blando
- No necesita fuentes de RF especiales sino las propias fuentes del bisturí eléctrico.

Los inconvenientes son:

- El exceso de suero salino sobre la superficie de corte puede dispersar la energía de la RF enlenteciendo el proceso y requiriendo aspiración del exceso de suero.
- La punta del electrodo no se usa para cortar el tejido y es preciso seccionarlo una vez coagulado

Se ha utilizado la perfusión de suero para mejorar las características de los electrodos. La inyección de suero salino, que es un buen conductor de la electricidad mejora las características eléctricas de los tejidos al disminuir la impedancia y mejorar la conductividad.

Se han propuesto tres mecanismos de acción (82), aunque se desconoce el verdadero mecanismo de actuación de la solución salina:

Altera las propiedades de los tejidos mejorando la conductividad eléctrica, y por tanto la deposición de energía.

Mejora la conducción térmica de los tejidos al disipar el calor de forma mas rápida y uniforme por convección (el vapor de agua formado se distribuiría con mas facilidad y calentaría los tejidos directamente).

Forma el denominado "Virtual Wet Electrode"; el propio suero salino y los tejidos imbibidos por suero se comportan como un electrodo (por la buena conducción eléctrica del suero) aumentando mucho la superficie activa de contacto con el organismo.

Lo que si se ha demostrado, tanto en estudios experimentales como en la clínica, es que la inyección de suero salino provoca una alteración de la conductividad eléctrica con disminución de la impedancia tisular.

La alteración de la conducción eléctrica provocada por el suero puede llegar a ser contraproducente ya que si disminuimos mucho la impedancia de los tejidos parte de la energía simplemente no tendrá efectos caloríficos, comportándose los tejidos como simples conductores de la electricidad y sin sufrir calentamiento, requiriéndose mucha más potencia para producir el efecto calorífico (potencia que los generadores actuales no son capaces de dar). Este hecho ha sido observado en varios estudios experimentales y por nuestro propio grupo (29,82).

Sin embargo, con esta técnica las áreas de necrosis por coagulación conseguidas, aunque fueron muy extensas (de hasta 7 cm de diámetro en un modelo experimental) (82) fueron irregulares frecuentemente. Estos autores explican el aumento del efecto con esta técnica por: incremento de superficie de contacto electrodo-tejido, por el enfriamiento relativo del tejido de alrededor del electrodo y por la difusión de suero salino hirviendo en el tejido.

La forma irregular de las lesiones ocasionadas parece deberse a la desigual difusión de suero salino a través de tejidos con heterogénea estructura anatómica e histológica, resultando en una impedancia del tejido no uniforme.

Con la finalidad de mejorar el electrodo con perfusión de suero se han ensayado nuevas variaciones como perfundir el suero a mayor flujo o incluso perfundir suero con mayor concentración de ClNa, demostrándose que aunque no existe una relación lineal entre la velocidad de perfusión y la concentración de la solución salina con el tamaño lesional alcanzado, una mayor concentración del suero (25 %) y un mayor flujo ocasionan por lo general lesiones mayores que sus equivalentes con suero fisiológico a menor velocidad de perfusión (86).

#### **1.10.4 Electrodo expansible perfusor de suero**

Miao y cols (163) también describieron la utilización de un electrodo expansible monopolar con inyección de suero salino, en un trabajo experimental en hígado de ternera “ex vivo”. El electrodo consistía en un electrodo expansible convencional con un dispositivo de perfusión de suero en el punto donde se despliegan los electrodos.

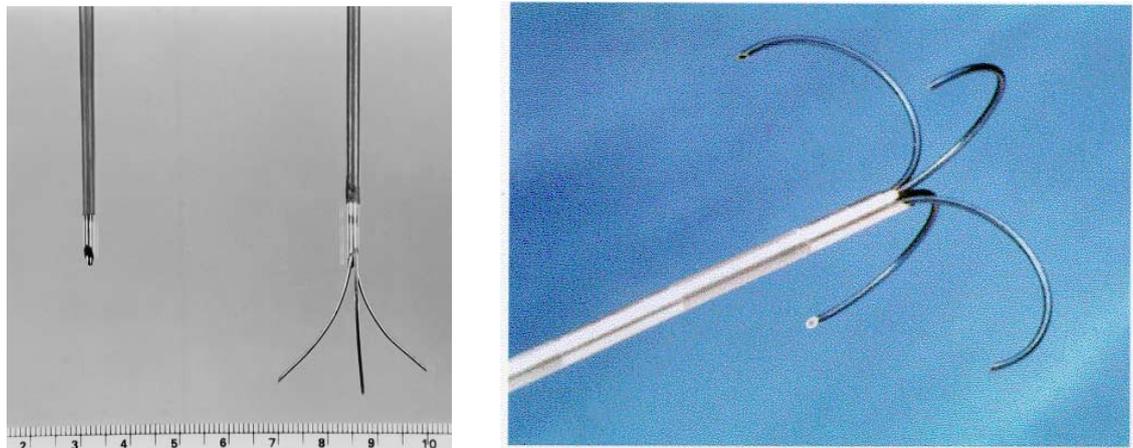


Fig 1.12.4.1.: Electrodo expansible con perfusión de suero de Miao y cols.

Los autores compararon este electrodo con electrodos expansibles pero sin inyección de suero y con electrodos simples con inyección de suero, alcanzando lesiones de hasta 6 cm. de diámetro con el método expansible con inyección de suero, superiores a los otros dos métodos comparados.

La infusión de suero a través del electrodo en el seno del tumor puede aumentar la presión intratumoral y aumentar las posibilidades de difusión de células tumorales de forma local o general, este supuesto, aunque no se ha demostrado, podría ser un grave inconveniente para esta técnica.

#### **1.10.5 Electrodo bipolares**

##### **1.10.5.1 Electrodo bipolares simples**

Los electrodos bipolares han demostrado tener ventajas frente a los monopolares, sobre todo en cuanto al tamaño lesional alcanzado en estudios experimentales.

El primer electrodo bipolar utilizado en la experimentación fue el Mack Electrode, diseñado por el autor que le da el nombre, este consistía en una aguja de 3 mm. de diámetro que incorporaba en su extremo los 2 polos del electrodo. Sin embargo los estudios publicados eran fundamentalmente experimentales y no lograban una mejoría en cuanto al tamaño lesional con respecto a los electrodos monopolares.

Nuestro grupo también demostró que los electrodos bipolares eran superiores a los monopolares en un modelo de hígado porcino “ex vivo” (30), otra de las ventajas de este método es la mayor regularidad de la lesión y la ausencia de lesiones satélites, dado que la RF no atraviesa todo el organismo sino que actúa entre los dos polos (31).

En estas experiencias se ha demostrado que la zona donde se genera el calor (alrededor del electrodo en la configuración monopolar) se amplía a la zona entre los 2 electrodos. Esto se ha demostrado mediante la medición de los campos eléctricos, comprobándose que, con los electrodos separados colocados en la misma posición, la suma del volumen de las 2 lesiones provocadas por 2 electrodos monopolares, es inferior al volumen lesional alcanzado por los mismos electrodos conectados en bipolar (94). Además las curvas de intensidad de los campos eléctricos suele coincidir con las curvas de temperatura, según se ha demostrado en modelos teóricos de RF por medio ecuaciones de elementos finitos (238).

Este hecho también ha sido probado por nuestro grupo utilizando en un modelo experimental en hígado porcino “in vivo”, demostrando que incluso con una separación de los polos de más de 10 cm se conseguía necrosis en el centro geométrico de la lesión. En el electrodo monopolar el calor se expande en todas las direcciones y en el bipolar el calor es en cierto modo dirigido por el otro polo, el cual también es un electrodo activo y calienta el tejido a su alrededor (31).

El calor es atrapado dentro del campo eléctrico que se crea entre los 2 polos. Según modelos teóricos la zona que alcanza la mayor temperatura es la situada entre los 2 polos, lo cual es mucho más efectivo a la hora de destruir los tumores

#### 1.10.5.2 Electrodo bipolares expansibles

Se han descrito experiencias en animal de experimentación con electrodos expansibles bipolares.

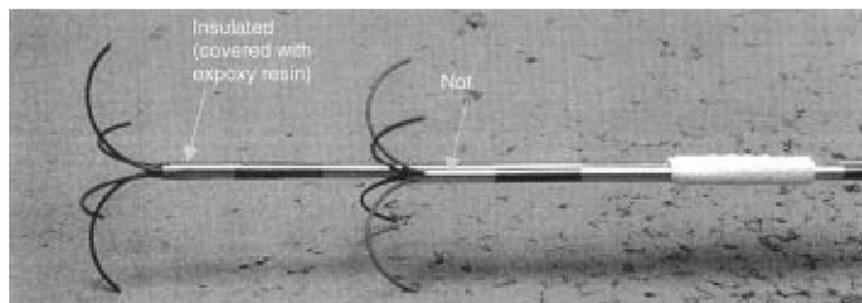


Fig 1.12.5.2.1.: Electrodo doble expansible bipolar

### **1.10.6 Electrodo híbrido con perfusión de suero y punta enfriada:**

Todavía no se han desarrollado lo suficiente, habiéndose comunicado solamente experiencias preliminares, aunque en trabajos experimentales han demostrado ser superiores a los convencionales (28,124).

En un estudio experimental en hígado porcino, Lee et al (124), obtuvieron volúmenes de coagulación mayores con un electrodo híbrido comparándolo con un electrodo con sistema de enfriamiento interno (de 43,7 cm<sup>3</sup> frente a 13,1 cm<sup>3</sup>, respectivamente). En un estudio ex vivo en hígado bovino, Kim et al (116), obtuvieron lesiones de ablación significativamente mayores con un electrodo híbrido que con un electrodo internamente refrigerado (de 80 cm<sup>3</sup> frente a 23 cm<sup>3</sup>, respectivamente)

En nuestro estudio, nos propusimos diseñar un nuevo electrodo híbrido capaz de generar lesiones predecibles, regulares y voluminosas.

El objetivo de este estudio experimental fue realizado para comparar tanto el comportamiento eléctrico, como el tamaño, forma y predictibilidad de las lesiones de ablación entre un aplicador híbrido con infusión de suero salino hipertónica y un electrodo con sistema de enfriamiento interno (Cool-tip).

## **1.11 RF EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES HEPÁTICOS**

La resección quirúrgica, en pacientes candidatos, es el tratamiento gold standard para los pacientes con metástasis de carcinoma colorrectal (73). El tratamiento estándar en pacientes con hepatocarcinoma (HCC) seleccionados, que no son candidatos a resección quirúrgica por presentar una reserva hepática limitada (cirrosis) (130) es el trasplante ortotópico (OLT). Además, el HCC es a menudo una enfermedad progresiva y multifocal. En pacientes no candidatos a OLT es frecuente el uso de múltiples tratamientos para conseguir un adecuado control local de la enfermedad.

En los últimos años, se ha extendido el uso de las terapias de ablación local, como la radiofrecuencia (RF), para el tratamiento de neoplasias hepáticas, tanto primarias como secundarias. El avance tecnológico ha permitido el tratamiento de tumores de mayor tamaño.

La radiofrecuencia es una terapia de ablación térmica que permite una adecuada destrucción del tumor preservando el parénquima hepático normal y las estructuras de alrededor.

### **1.11.1 Comparación de la RF con otras técnicas de ablación local**

Existen estudios comparativos de la ablación percutánea con etanol y con RF en el tratamiento del HCC (61). Para tumores pequeños (<3cm), Huang et al (104) ha mostrado que no existen diferencias significativas en la supervivencia entre la resección quirúrgica y el tratamiento percutáneo con etanol en un estudio prospectivo. La ablación por RF ha mostrado un resultado igual o, mejor que la ablación percutánea con etanol, capaz de mejorar la eficacia terapéutica en la mayoría de las sesiones (127,134). Sin embargo únicamente existe un estudio prospectivo randomizado que compara la ablación por RF con un tratamiento gold estándar como es la cirugía para el tratamiento del HCC y ninguno para las metástasis hepáticas (40). Esta escasez de ensayos prospectivos randomizados se debe a las consideraciones éticas de la mayoría de los investigadores. No obstante, existen algunos ensayos randomizados recientes (40,137) que comparan la RF con la resección quirúrgica para el tratamiento del HCC de pequeño tamaño, obteniendo cifras de supervivencia similar, considerando la RF como terapia de elección debido a su efectividad asociada a una menor tasa de complicaciones.

La mayoría de los estudios recientes sobre ablación percutánea de tumores hepáticos utiliza la RF como método de ablación (232), aunque los nuevos métodos de ablación (crioablación, microondas y ultrasonidos de alta intensidad) permiten también una vía de abordaje percutánea. Los estudios hallados en la literatura sobre la eficacia y supervivencia de la ablación térmica de tumores hepáticos también presenta una clara preponderancia de la ablación con RF (sobre otros métodos de ablación). Serían necesarios más estudios para determinar la equivalencia o superioridad de otros métodos de ablación para determinar la eficacia y complicaciones de los mismos. Cuestiones clave como son las indicaciones y contraindicaciones no deberían variar entre los diferentes métodos de ablación y deberían ser realizadas por operadores experimentados para realizar correctos estudios comparativos entre ellos.

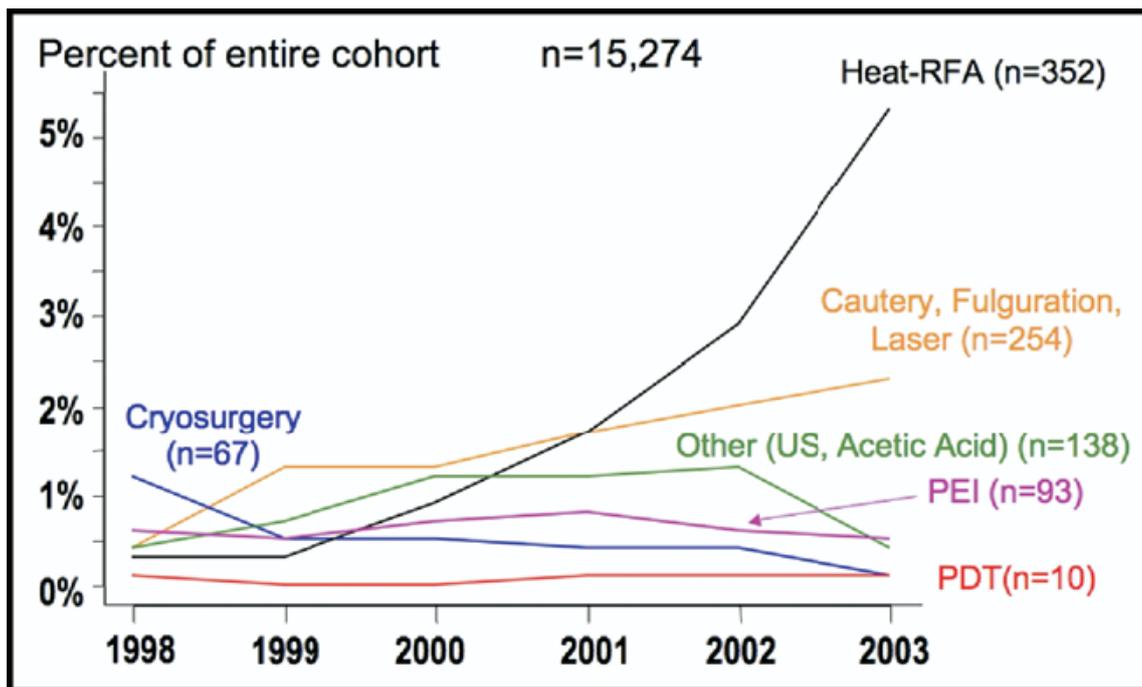


Figura 1.11.1: Utilización (en %) de las técnicas de ablación tumoral desde el año 1998 al 2003. En negro: radiofrecuencia, en amarillo: láser, en verde: otras, en morado: inyección percutánea de etanol y en rojo: terapia fotodinámica. Véase la tendencia creciente del uso de la radiofrecuencia. (232).

### 1.11.2 Vías de abordaje en la ablación por RF: percutánea, laparoscópica o quirúrgica

La elección de la vía de abordaje continúa siendo un tema controvertido, aunque existen claras ventajas de cada una de ellas en circunstancias clínicas específicas.

La ablación percutánea es la técnica menos invasiva y la que permite una recuperación más rápida del paciente. En la mayoría de los pacientes cirróticos con pequeños HCC y en algunos otros pacientes con HCC y metástasis hepática, se prefiere la vía percutánea ya que evita las complicaciones derivadas de la cirugía y la anestesia.

No obstante, para algunos pacientes la ablación por RF quirúrgica es más interesante. En la planificación preoperatoria de la cirugía, técnicas como la RM o la TC, a veces no son capaces de detectar todas las lesiones metastásicas y al realizar cirugía abierta son visualizadas y extirpadas en su totalidad. Tanto la ecografía intraoperatoria como la detección abierta permiten detectar lesiones no conocidas, de manera que un paciente con una neoplasia reseccable puede convertirse en irreseccable o parcialmente reseccable. Abdalla et al (1) ha demostrado que cuando la resección completa de las metástasis de carcinoma colorrectal no son reseccables, la resección parcial y la ablación aumentan la supervivencia de estos pacientes.

En centros con cirujanos experimentados, la ablación laparoscópica permite movilizar las estructuras adyacentes (157), minimizando el riesgo de causar daño térmico.

Finalmente, el abordaje quirúrgico ofrece una gran ventaja (32) como es el control directo de la perfusión hepática, con camplaje temporal del hilio hepático para disminuir la perfusión refrigerando el tejido y por lo tanto, mejorando la efectividad de la ablación (82). Aunque para el tratamiento de tumores pequeños no suele ser necesaria esta maniobra para conseguir una ablación adecuada. Para tumores de mayor tamaño, el balón transhepático percutáneo para ocluir la vena porta o la oclusión transcáteter de la vena cava inferior o de la vena hepática, permiten disminuir la perfusión hepática de forma temporal (45). La embolización transarterial es otro mecanismo que permite disminuir el flujo sanguíneo.

### **1.11.3 Tratamiento del HCC**

Los resultados de la ablación por RF del HCC varían dependiendo del tamaño tumoral y, en menor medida, de si el HCC presenta encapsulación (147). El rango de tamaño óptimo de los tumores hepáticos no ha sido claramente definido y está estrechamente relacionado con factores anatómicos, como la proximidad a los grandes vasos y la influencia de la capacidad de depositar suficiente dosis térmica para producir el volumen de coagulación adecuado (147). Además, establecer el número de tumores (de un único paciente) como indicación para la ablación por RF es difícil de especificar ya que la efectividad de la técnica depende del tamaño de cada tumor.

Aunque no está establecido el umbral del diámetro del tumor o del número de tumores para realizar una ablación por RF exitosa, se considera que los tumores con un tamaño de 5 cm o menos presentan una alta probabilidad de éxito del tratamiento, comparado con los que miden más de 5 cm (133). Es más, los tumores menores de 3 cm muestran unos resultados mejores que tumores de mayor tamaño (133). La presencia en el HCC de una cápsula bien definida mejora la eficacia del tratamiento con RF, en comparación con tumores no encapsulados e infiltrativos (133). El HCC desarrollado sobre un hígado cirrótico presenta tasas de efectividad mayores debido al efecto de aislamiento del tejido (oven effect), que permite alcanzar temperaturas mayores durante el procedimiento de ablación (134).

En un estudio prospectivo randomizado reciente, la supervivencia a los 4 años fue similar entre el tratamiento con RF (95,8%, 82,1%, 71,4%, 67,9% a los 1, 2, 3 y 4 años respectivamente) y el tratamiento quirúrgico de HCC igual o menores de 5 cm (40). El rango de supervivencia en otros ensayos (35,43,126,234) a 1, 3 y 5 años, fue de 82% a 97%, de 54% a 77% y de 33% a 54%, respectivamente.

### **1.11.4 Tratamiento de las metástasis del carcinoma colorrectal**

La enfermedad metastásica del carcinoma colorrectal extendida al hígado puede tratarse mediante ablación por RF. Como ocurre con el HCC, la efectividad de la técnica

depende del tamaño del tumor (54,248). La metástasis de 3-4cm o menos presentan mayor probabilidad de ablación exitosa que las de mayor tamaño (226). El control local tras la ablación alcanza cifras mayores del 98% para tumores de pequeño tamaño (226).

No obstante, la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas sigue siendo el tratamiento gold estándar para la mayoría de los pacientes. En los pacientes no candidatos a cirugía, la ablación por RF ofrece una alternativa terapéutica.

La supervivencia de pacientes tratados de metástasis hepáticas con ablación percutánea por RF, no es buena. Los pacientes sometidos a resección quirúrgica combinada con ablación por RF, presentan resultados mejores (1). El rango de supervivencia para la ablación por RF es, a 1, 3 y 5 años, de 91% a 93%, de 28% a 69% y de 25% a 46%, respectivamente (76,184,226).

### **1.11.5 Selección de los pacientes candidatos a ablación por RF**

Los pacientes candidatos a ablación por RF para el tratamiento de tumores hepáticos se clasifican en cinco categorías (65).

1. Pacientes no candidatos a cirugía por presentar una escasa función hepática por una enfermedad cirrótica subyacente o por presentar una hepatectomía previa
2. Pacientes no candidatos a cirugía por presentar condiciones de comorbilidad
3. Pacientes no candidatos a cirugía por la distribución anatómica del tumor hepático
4. Pacientes candidatos a cirugía para evitar hepatectomías innecesarias
5. Pacientes sometidos a ablación por RF para el control local de la enfermedad como "puente" para la realización del trasplante hepático (127,189)

La primera categoría incluye a la mayoría de los pacientes con HCC. Condiciones de comorbilidad como son, enfermedad de arterias coronarias, cardiomiopatía o enfermedad obstructiva crónica, pueden incurrir en un riesgo elevado para la anestesia necesaria para la resección quirúrgica. En estos pacientes la ablación por RF es la alternativa adecuada.

Los pacientes con dos o más metástasis situadas en diferentes lóbulos hepáticos pueden no ser candidatos a cirugía por el gran volumen de tejido hepático que habría que extirpar. Para algunos pacientes con enfermedad metastásica limitada que son candidatos a cirugía, la ablación por RF es una alternativa válida para evitar hepatectomías innecesarias. En los pacientes que presentan múltiples metástasis bilobares posteriores a la ablación, y que probablemente ya presentaban metástasis microscópicas en el momento de presentación de la enfermedad, la hepatectomía sería innecesaria y no beneficiosa. En los pacientes en los que

después de la ablación no se consigue un control local tumoral sin que aparezcan nuevas metástasis, controles mediante imagen permiten la detección temprana del tumor viable, permitiendo al paciente someterse a hepatectomía sin los efectos adversos debidos al retraso en el tratamiento por la ablación por RF (138).

Los pacientes candidatos a OLT, forman una única categoría. En regiones donde el tiempo de espera para la donación de hígado es de varios meses al año, el tratamiento loco-regional está indicado para controlar el tamaño tumoral (148). El tamaño tumoral es el criterio principal que permite a pacientes con HCC limitado someterse a OLT. Los criterios de Milan son los más utilizados (158). Los criterios de Milan permiten el tratamiento con OLT en pacientes con un único HCC mayor a 5 cm, en pacientes con más de tres HCC menor o igual a 3 cm. Los criterios de la UCSF (University of California at San Francisco), también llamados criterios expandidos, han creado controversia y no son ampliamente aceptados (254). Estos criterios permiten el tratamiento de pacientes con tumores mayores a 6,5 cm o de más de tres HCC de hasta 4,5 cm y un diámetro tumoral de hasta 8 cm en total. Un paciente candidato a tratamiento curativo con OLT, puede no serlo si el tumor crece en el tiempo de espera del donante. Las técnicas transcatéter percutáneas han sido empleadas en estos casos. La ablación percutánea ha generado más controversia debido a la posibilidad de siembra tumoral peritoneal (148,196). Un estudio reciente sobre el riesgo de siembra peritoneal, sugiere que en general, que en la superficie de las lesiones está el mayor riesgo de diseminación, esto implicaría que quizás el riesgo pudiera mitigarse incluyendo parénquima hepático sano en la aguja del aplicador (107). A pesar de la preocupación por la posible siembra tumoral muchos centros aplican RF en los pacientes en espera de OLT, con una relación aceptable de seguridad (66,148,157,158). Un estudio prospectivo compara la ablación percutánea por RF en pacientes en espera de OLT de la no-intervención, obteniendo una mejora en los resultados (196).

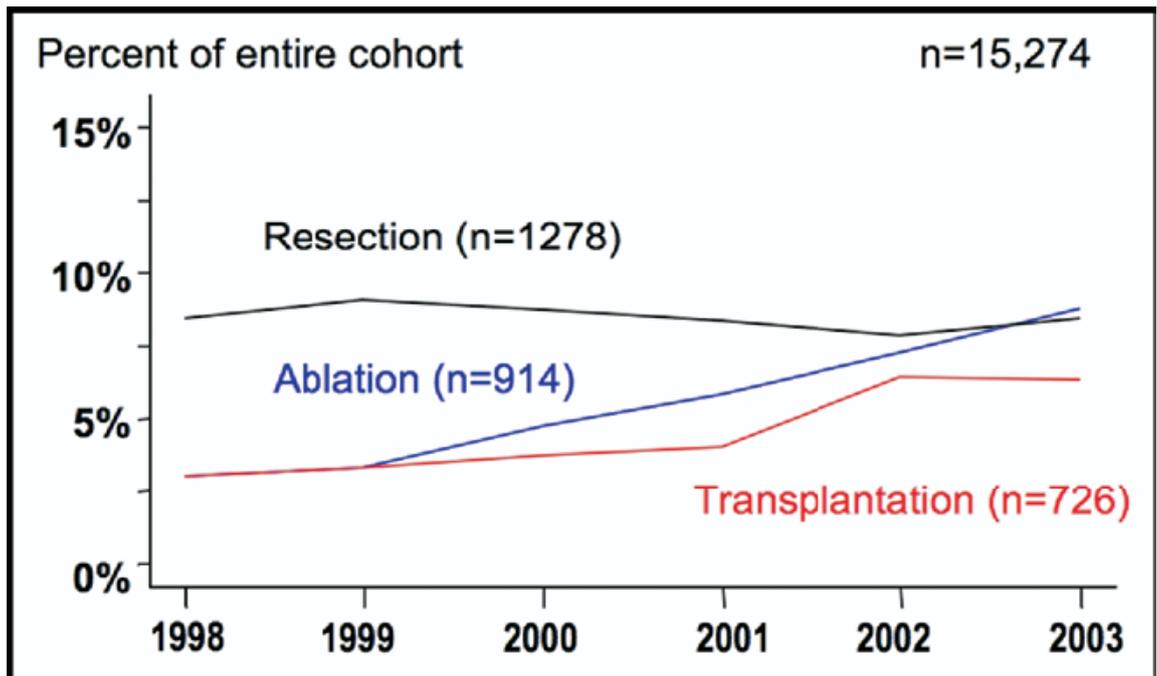


Figura 1.11.5.1: Uso de las terapias tumorales desde el año 1998 al 2003. Veáse la tendencia creciente de la ablación y el transplante hepático. (232).

#### 1.11.6 *Uso de la ablación por RF con embolización transarterial*

Es una evidencia emergente que el uso combinado de la ablación por RF junto con la embolización transarterial mejora el control local tumoral, con unos datos de supervivencia a largo plazo mínimos (117,150). La ablación por RF combinada con quimioembolización transarterial o embolización podría tener un resultado de sinergia sobre el tratamiento de las neoplasias (41). Estas terapias combinadas se utilizan para el tratamiento de tumores de mayor tamaño que no son candidatos a RF únicamente (117,150). No existe una evidencia suficiente para apoyar o refutar estas técnicas.

## 1.12 TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL TRATAMIENTO DE LA RF

Por una parte existe una planificación para determinar si el paciente es un buen candidato. Generalmente usamos, en este contexto, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) para determinar el número de lesiones, su tamaño y localización, y sobre todo su relación con estructuras anatómicas críticas como los vasos portales, las vías biliares y el tubo digestivo. El sistema de guía de la ablación tumoral por RF incluye prácticamente cualquier tipo de técnica de imagen, como los ultrasonidos, la TC o la RM. Sin embargo, dado su bajo coste, disponibilidad y capacidad de imagen en tiempo real, la ecografía es quizás la técnica más empleada.

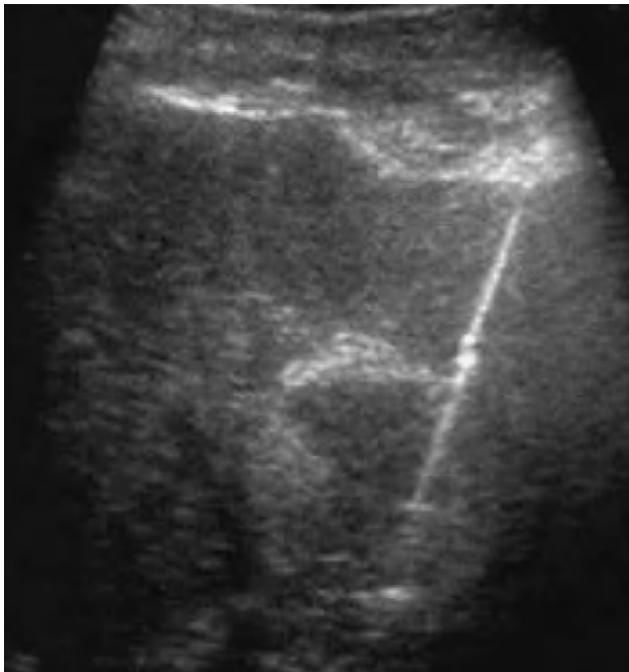


Fig.1.13.1: Imagen ecográfica del procedimiento de ablación por RF, en la que se observa como la punta del electrodo está situada en el interior de la lesión hepática.

Finalmente, para la valoración de la eficacia del tratamiento se consideran la TC o la RM como las técnicas más indicadas. Aunque la ecografía es la mejor guía para realizar la RF no es útil para identificar la zona de necrosis coagulativa. Generalmente la TC y la RM postablación se realizan a las 4 semanas del procedimiento. La captación periférica perilesional es un fenómeno transitorio muy frecuente en las primeras semanas post-RF debido a fenómenos hiperémicos y a la presencia de tejido de granulación peritumoral (240), por lo que no se recomienda realizar un control precoz. Posteriormente este tejido de granulación será reemplazado progresivamente por tejido fibrótico que irá disminuyendo de

tamaño hasta llegar incluso a desaparecer (22,243). Así pues, por TC, en el primer control al mes se consideran criterios de buena respuesta la presencia de una tumoración hipovascular en todas las fases de mayor tamaño que la lesión inicial, sin áreas de hipervascularización residual.

Por RM se pueden valorar con más detalles los cambios post-RF (22), de forma que tras el tratamiento las lesiones aparecen hiperintensas en T1 debido a los cambios de necrosis coagulativa, hipointensas en T2 debido a los cambios de deshidratación y no se detecta captación tras la administración de gadolinio.

En fases más tardías las lesiones bien necrosadas involucionan y disminuyen de tamaño.

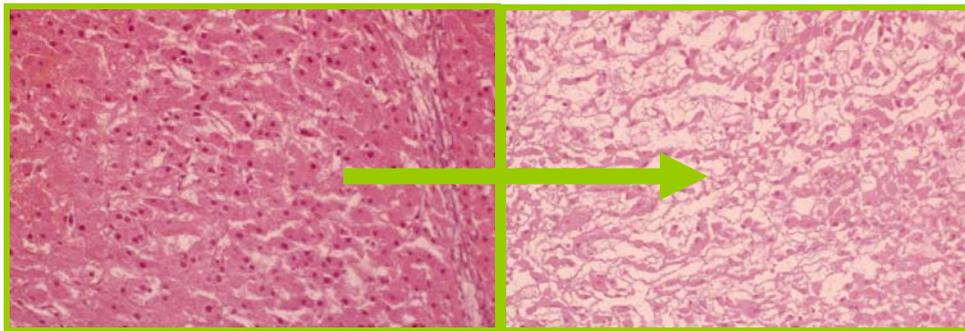


Fig.1.13.2: Imagen de una pieza histológica del efecto de la RF en el tejido (necrosis coagulativa).

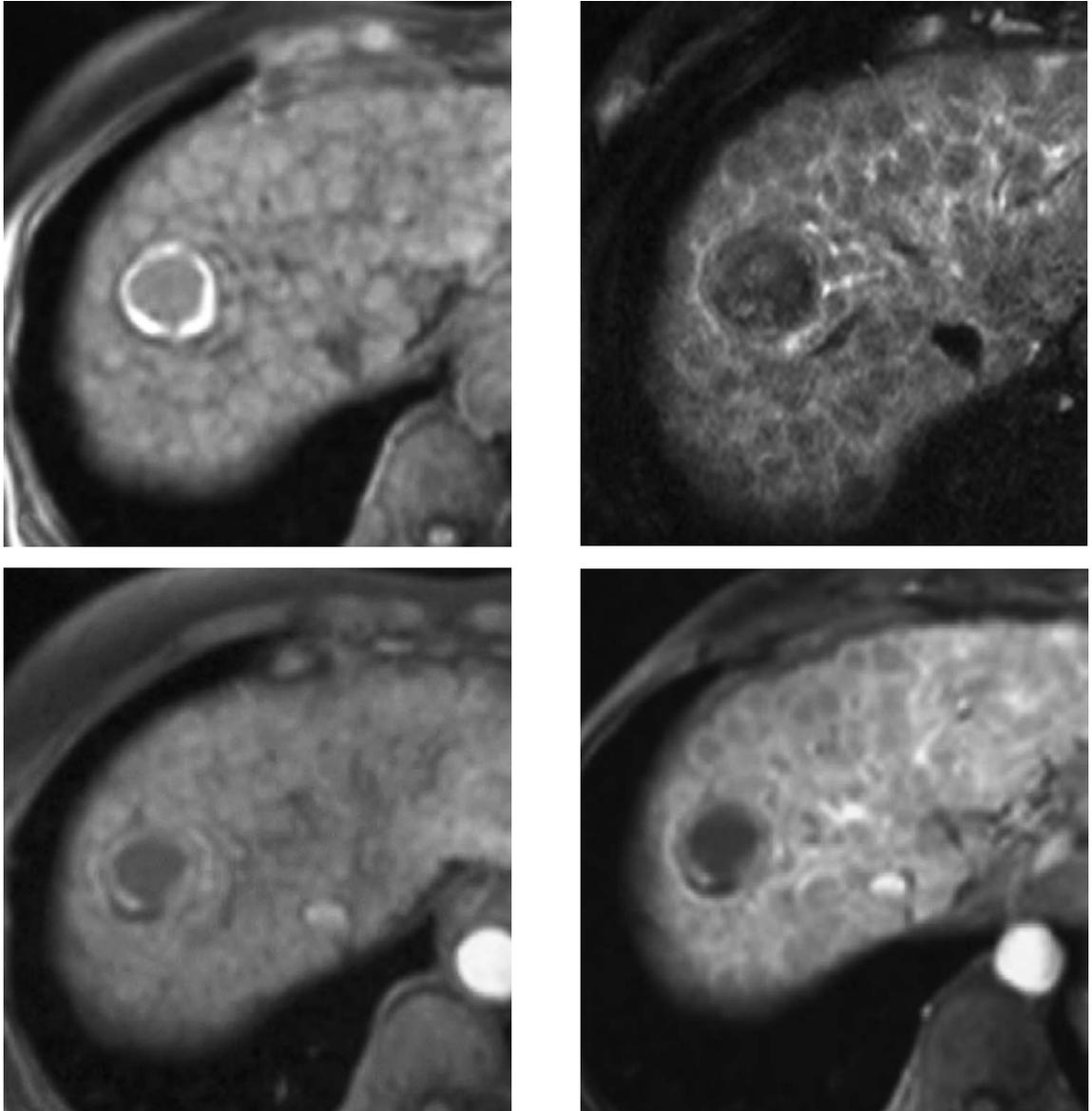


Fig.1.13.3

Valoración de la necrosis tumoral por RM. La RM un mes después la RF demuestra un nódulo de CHC en el segmento VIII. La lesión es hiperintensa en T1 (A) con anillo periférico más hiperintenso en relación a cambios de necrosis coagulativa postratamiento. En T2 (B) la lesión es hipointensa y no se identifica realce patológico tras la administración de gadolinio en fase arterial (C) ni fase portal (D).

## 1.13 COMPLICACIONES DE LA RADIOFRECUENCIA

El índice de complicaciones post-RF varía entre un 2 y un 10% y la mortalidad oscila entre el 0,1 y el 1,4% (55,168,200). Aunque los resultados en la literatura son discordantes, la mayoría de estudios muestran una asociación entre el tamaño tumoral y la morbilidad del procedimiento. Por otra parte, un mayor número de sesiones de RF puede, lógicamente, aumentar el riesgo de complicaciones, aunque probablemente éstas dependan más del grado de experiencia y habilidad de los profesionales que realizan el procedimiento.

Las complicaciones de la RF se pueden clasificar en tres grupos: vasculares, biliares y extrahepáticas.

### 1.13.1 *Complicaciones de origen vascular*

#### **Trombosis portal**

La trombosis portal, como complicación de la ablación por RF, usualmente se manifiesta poco tiempo después del procedimiento. El efecto refrigerador de la sangre previene del daño térmico a las estructuras vasculares, siendo más propensos los vasos de menor tamaño, ya que presentan menor flujo sanguíneo (147). El daño térmico puede causar trombosis portal en vasos relativamente grandes cuando el flujo a través de ellos está disminuido, como ocurre con la maniobra de Pringle (clampaje de porta hepatis) (111), especialmente en hígados cirróticos (55).

El defecto de repleción de la vena porta mediante TC con contraste permite el diagnóstico de la trombosis portal. También es un signo indirecto de trombosis portal, el realce segmentario del parénquima hepático distal a la oclusión durante la fase arterial. En ecografía se observa la vena porta ecogénica con disminución de flujo o flujo ausente (Doppler).

La mayoría de las ocasiones la trombosis portal es autolimitada, aunque puede requerir tratamiento (trombolisis) cuando existe afectación de la función hepática.

#### **Trombosis de vena hepática**

El mecanismo de formación de la trombosis de la vena hepática es similar al de la trombosis de la vena porta. La trombosis de vena hepática en TC, revela una pérdida de realce de la vena hepática en la fase portal o de equilibrio. El diagnóstico suele ser difícil, ya que la congestión hepática provoca un retraso o disminución del realce. Por ello, la realización de un TC previo al tratamiento y la posterior comparación de las imágenes puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de este tipo de complicación. Una zona de disminución del realce en forma de

cuña puede visualizarse en las imágenes en fase arterial (114). Este hallazgo es muy útil para su diagnóstico. La trombosis de la vena hepática no suele requerir tratamiento en la mayoría de las ocasiones, aunque la trombolisis sistémica o local puede requerirse cuando existe afectación de la función hepática.

### **Infarto hepático**

Se observa una zona de disminución del realce del parénquima hepático en forma de cuña, en las imágenes de TC con contraste (4). La existencia de ramificaciones con atenuación similar al aire, probablemente correspondientes a ramificaciones portales, se observan frecuentemente en el área infartada. El manejo de esta patología suele ser conservador, requiriendo el uso de antibióticos.

### **Hematoma subcapsular**

El daño mecánico por la colocación del electrodo es el causante de esta complicación.

La coagulopatía es el factor de riesgo más importante de sangrado después de la ablación. Por ello, los pacientes cirróticos presentan un riesgo elevado (139).

La hemorragia es una complicación relativamente frecuente tras RF, aunque en la mayoría de los casos el sangrado es local, dando lugar a pequeños hematomas subcapsulares que se resuelven espontáneamente (55,200). En algunos casos el sangrado puede ser más grave en forma de hemorragia intraperitoneal. Esta grave complicación se observa en alrededor de un 0,5% de los pacientes tratados con RF (6) y requiere transfusión, cirugía o embolización arterial (139).

En la serie de Livraghi et al (139) más del 90% de las hemorragias se produjeron en pacientes cirróticos. Otras causas menos frecuentes incluyen la lesión directa de un vaso durante el procedimiento o lesión térmica.

Para minimizar el riesgo de sangrado se debe evitar traspasar los grandes vasos. La cauterización del electrodo es un método eficaz que disminuye el riesgo de hemorragias (193).

La monitorización de las constantes vitales y los indicadores analíticos son esenciales para controlar a pacientes con coagulopatías después del procedimiento. Cuando se sospecha hemorragia, la TC es la técnica de elección para el diagnóstico y evaluación del hematoma. Se aprecia una lesión biconvexa o en forma de media luna, con una atenuación mayor a la del agua en la superficie del hígado, que a veces, puede extenderse al espacio extraperitoneal.

Los pacientes con anemia severa pueden requerir transfusión. La embolización transcatóter arterial puede ser un tratamiento efectivo en el sangrado de origen arterial.



Fig. 1.14.2.: Hematoma subcapsular en segmento IV hepático después de RF.

### **1.13.2 Complicaciones de origen biliar**

#### **Lesiones biliares**

Las lesiones biliares son poco frecuentes y raramente sintomáticas, excepto si se tratan lesiones a menos de 1 cm de la vía biliar en que se pueden producir estenosis significativas. Otras complicaciones descritas incluyen bilomas y fístulas.

En la serie de Kim et al (112), sobre 389 pacientes tratados con 571 sesiones de RF se reportaron alteraciones biliares postablación en el 17% de los pacientes. Las alteraciones más frecuentes fueron dilatación biliar segmentaria proximal a la lesión y biloma en la zona de la ablación. Sin embargo, la mayoría de alteraciones biliares fueron leves y tan sólo el 1,4% de los casos desarrolló colangitis que requirió drenaje biliar y tratamiento con antibióticos.

La dilatación de los conductos biliares después del procedimiento de ablación puede indicar estenosis de un conducto biliar (115). Estas lesiones pueden progresar varios meses después y ocasionalmente se asocian con la formación de biloma.

La mayoría de los conductos biliares situados próximos al hilio hepático se consideran protegidos del daño térmico, por el efecto de disipación térmica que ejerce la vena porta (95,188). Cuando el flujo sanguíneo de la vena porta está disminuido existe mayor riesgo de estenosis de conducto biliar. Los ductos más vulnerables al daño térmico son los periféricos (95), aunque la estenosis de estos ductos suele ser subclínica (115).

El tratamiento de estas complicaciones no suele ser necesario en pacientes asintomáticos, aunque el tratamiento antibiótico es requerido en pacientes con infección. El drenaje percutáneo o endoscópico puede ser necesario cuando el paciente presenta ictericia, colangitis severa o absceso.



Fig. 1.14.3.: En A, tras ablación se observa dilatación de conductos biliares intrahepáticos en segmento III. En B, evolución a biloma en esa misma zona.

### **Infecciones. Abscesos hepáticos**

Los abscesos hepáticos son las complicaciones infecciosas post-RF más frecuentes (34,200,234). Su incidencia real no es bien conocida, aunque en las series con mayor número de casos oscila entre el 0,3 y el 0,7% (55,168,200). Existen dos factores de riesgo reconocidos: la colonización bacteriana de la vía biliar y la diabetes mellitas (200). El mecanismo de formación de abscesos después de la RF no ha sido establecido totalmente, pero se cree que la contaminación bacteriana del área de ablación lleva a la formación del absceso. La colonización bacteriana del tracto biliar puede ocurrir en las anastomosis bilio-entéricas, en las fístulas bilio-entéricas y en la neumbilia de origen desconocido. En la serie de De Baere et al (55) se reporta una incidencia de abscesos hepáticos post-RFA del 3% en la serie global y del 100% en el subgrupo de pacientes con derivación bilio-digestiva. Sin embargo, este último grupo era muy pequeño (n = 3).

No existe evidencia científica de que una profilaxis antibiótica disminuya el riesgo de absceso en estos pacientes (115,216).

Las imágenes de ecografía muestran una ecogenicidad secundaria al debris y al gas del absceso. Las imágenes de TC muestran una lesión de hipoatenuación que contiene gas y el signo e “double-target” (154). Un estudio previo demuestra (129) que la visualización de gas inmediatamente después de la ablación ocurre en más del 1% de los pacientes pero desaparece al mes cuando no existía infección.

La formación de un pseudoaneurisma es una rara complicación del absceso (113). El manejo del absceso incluye tratamiento antibiótico y drenaje percutáneo.

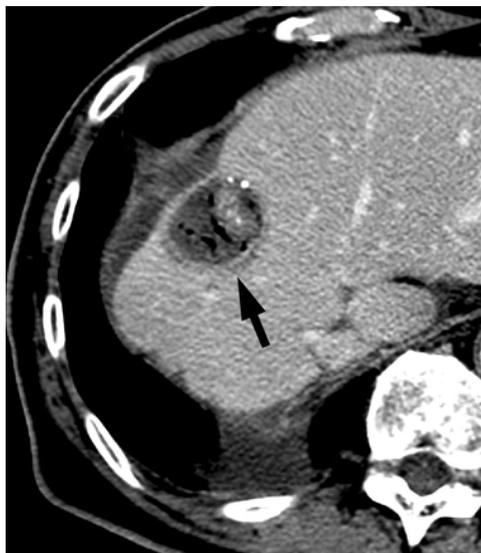


Fig. 1.14.1.: Absceso hepático tras ablación po RF en segmento VIII.

### **Hemobilia**

Los síntomas más frecuentes de hemobilia son las melenas y el dolor abdominal alto. La analítica muestra cifras elevadas de bilirrubina y enzimas hepáticas.

En la imagen ecográfica pueden observarse coágulos en la vesícula biliar y en TC, una alta atenuación del tracto biliar (120).

El tratamiento en pacientes asintomáticos es innecesario, pero en pacientes con ictericia significativa se puede requerir el drenaje endoscópico.

### **1.13.3 Complicaciones de origen extrahepático**

#### **Dolor y fiebre**

Constituyen lo que se conoce como síndrome postablación (200).

Entre el 20 y el 30% de los pacientes desarrollan dolor o fiebre después del procedimiento. Estos síntomas se resuelven fácilmente con analgesia convencional. Para algunos autores no se trata de una complicación sino simplemente un efecto.

#### **Lesión intestinal**

La perforación es una complicación secundaria a lesión térmica en pacientes con lesiones adyacentes a la pared intestinal. Su incidencia es de alrededor de un 0,3% y la forma más grave es la perforación del colon (55,139). Esta complicación es más frecuente si el paciente tiene antecedentes de cirugía previa y si la distancia entre el tumor y el tubo digestivo es inferior a 15 mm.

La detección temprana de esta complicación es esencial para el manejo de la lesión intestinal. El colon presenta un riesgo mayor de daño térmico por su menor movilidad y el espesor de su pared (139). Deberían tenerse en cuenta el espesor de la pared intestinal, la grasa adyacente, el aire ectópico y la ascitis, para detectar lesiones intestinales. La lesión intestinal puede ser la causa de abscesos hepáticos y extrahepáticos.

El manejo de la lesión intestinal incluye el ayuno, la terapia antibiótica, el drenaje del absceso y el cierre de la fistula.

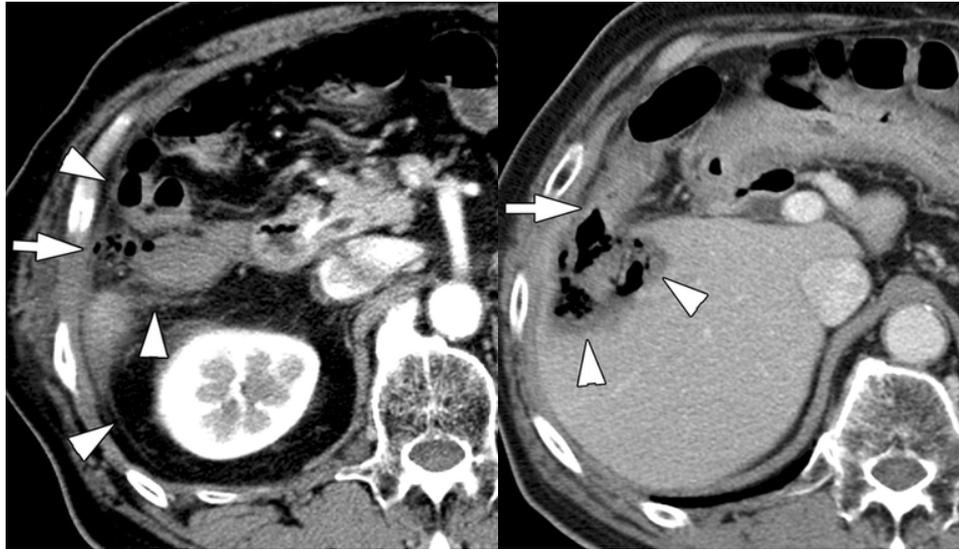


Fig. 1.14.4.: Perforación de colon. Burbujas de gas junto con rarefacción de la grasa en segmento VI ( A ). Se observa tiempo después, absceso en el área de ablación, que se produce por una fistula entre el colon y el hígado.

### Lesión de la vesícula biliar

Después de la ablación por RF puede desarrollarse una colecistitis, pero la perforación de la vesícula es una complicación rara (139). La cirugía previa o la terapia percutánea son factores de riesgo para la lesión vesicular. El engrosamiento de la pared vesicular y signos inflamatorios de la grasa adyacente son signos de colecistitis. La perforación vesicular puede asociarse a la perforación de colon y la presencia de gas en el tracto biliar pueden ser signos indicativos de daño vesicular.

El tratamiento requiere drenaje percutáneo o endoscópico o quirúrgico.

## **Neumotórax y Hemotórax**

Son complicaciones raras que pueden ocurrir cuando la lesión se encuentra cerca del diafragma. Se requiere una radiografía de tórax cuando el paciente refiere disnea y dolor torácico después de la ablación. Par el seguimiento con TC se requiere una ventana de pulmón.

Normalmente, son autolimitados.

## **Diseminación tumoral**

La siembra tumoral en el trayecto de punción de la RF es una complicación grave aunque poco frecuente. Se han propuesto varios mecanismos para explicar esta complicación. En primer lugar las células tumorales podrían adherirse al electrodo e implantarse posteriormente en el trayecto de retirada de la aguja.

Otra posibilidad sería que las células tumorales fuesen «expulsadas » hacia el trayecto de punción debido a los aumentos bruscos de presión a nivel intratumoral durante la ablación. Finalmente también se ha sugerido que la instilación de suero fisiológico durante la RF podría contribuir a la diseminación tumoral. Aunque en la serie inicial de Llovet et al (144) se describe un alto índice de recidivas tumorales post-RF (12,5%), probablemente debido a que en este estudio no se realizó una coagulación sistemática del trayecto de punción, estos resultados no han sido confirmados por otros estudios multicéntricos con mayor número de pacientes (55,139,200). En la serie de De Baere et al (55), el índice de siembra tumoral fue del 0,5%. En la serie de Livraghi et al (137) el índice de siembra tumoral fue del 0,5%, el 75% de los cuales se produjo en tumores de localización superficial.

Para disminuir el riesgo de siembra tumoral se debe limitar el número de punciones e intentar conseguir un trayecto de punción que pase por parénquima sano, lo cual no es siempre posible. Finalmente, es muy importante realizar una coagulación meticulosa del trayecto de punción. Algunos fabricantes disponen de protocolos específicos para la coagulación del trayecto de punción (Track ablation, RITA Medical systems, Mountain view CA) (199).

## **Deterioro de la función hepática**

Algunos autores han descrito casos de deterioro súbito de la función hepática que en algunas ocasiones ha sido la causa principal de la muerte (20).

Tipo de complicaciones	Prevalencia (%)	
	Por tratamiento	Por sesión
Diseminación tumoral	1,5	0,7
Absceso hepático (requiere drenaje)	0,7	0,3
Hemorragia (requiere transfusión)	0,4	0,2
Efusión pleural (requiere drenaje)	0,4	0,2
Infarto hepático	0,2	0,1
Fístula broncobiliar	0,1	< 0,1
Neumotórax (requiere drenaje)	0,1	< 0,1
Hemotórax (requiere drenaje)	0,1	< 0,1
Peritonitis biliar	0,1	< 0,1
Perforación colon	0,1	< 0,1
Perforación duodenal	0,1	< 0,1
Perforación gástrica	0,1	< 0,1
Biloma	0,7	0,3
Trombosis portal	0,4	0,2
Hemobilia	0,3	0,1
Quemaduras cutáneas	0,3	0,1

Figura 1.13.1:Tabla que muestra la prevalencia de las complicaciones por RF (6)



## 1.14 CONTRAINDICACIONES DE LA RADIOFRECUENCIA

La ablación tumoral por RF es pues, una técnica fácilmente realizable y con un índice bajo de complicaciones en la mayoría de pacientes. No obstante, es absolutamente imprescindible una buena selección de los pacientes candidatos para reducir las complicaciones y obtener resultados óptimos (65).

### CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Child C
- Ascitis clínica a pesar de tratamiento médico
- Trombopenia grave  $< 50.000/ml$
- Anastomosis bilio-digestiva
- Marcapasos cardíaco
- Invasión portal tumoral

### CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Ascitis controlada (valorar paracentesis)
- Proximidad a bifurcación biliar principal/vísceras huecas
- Trombopenia:
  - $> 125.000$ : no contraindicación
  - Entre 125 y 75.000: tratamiento con acetato de desmopresina
  - Entre 50 y 75.000: estudio y pauta hemostasia
- Alteración del tiempo de protrombina
  - $< 1,4$ : no requiere valoración ni reposición
  - $> 1,4$ : solicitar estudio de hemostasia problemas en la práctica habitual.

Resumiendo, la RF es una opción de tratamiento segura, bien tolerada y versátil que permite un adecuado control local de los tumores hepáticos primarios y secundarios con un índice de complicaciones muy inferior a los tratamientos convencionales. Sin embargo, no es una técnica exenta de riesgos y es imprescindible una adecuada selección de los candidatos para minimizar las posibles complicaciones asociadas y obtener los mejores resultados en términos de supervivencia.

En el momento actual no disponemos de evidencia científica que permita evaluar los resultados a largo plazo de la ablación.

## 1.15 EXPERIENCIAS PREVIAS. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

En los últimos años, la mejora de los métodos de imagen y la expansión de la radiología intervencionista han contribuido a un gran avance en el tratamiento de tumores mediante hipertermia localizada por radiofrecuencia.

Uno de los mayores problemas, todavía no resueltos, de los sistemas de aplicación de RF es el volumen lesional alcanzado. Esto se atribuye principalmente al rápido incremento de la impedancia eléctrica de la interfase electrodo-tejido cuando el tejido de alrededor del electrodo alcanza una temperatura superior a 100 °C y se carboniza (5,183). La carbonización actúa como un verdadero aislante que impide una mayor transmisión de energía y, como consecuencia, la lesión generada es menos voluminosa (28,32).

El desarrollo tecnológico en los últimos años ha permitido superar, en parte, estos problemas y obtener una mayor área de necrosis tumoral (150). Han surgido muchas estrategias para tratar de aumentar la deposición de energía en el tejido, y así, crear volúmenes de coagulación más grandes. Como son los electrodos expansibles o los electrodos con sistema de enfriamiento interno (ICE), obteniendo similar efectividad (75,111).

El nombre comercial de los electrodos ICE es el Cool-tip (cool tip device, Radionics, Tyco Healthcare group, Burlington, MA, EE.UU) (87). Los sistemas de enfriamiento de la punta del electrodo permiten reducir hasta 20 y 25 °C la temperatura de la aguja mediante la infusión de suero fisiológico frío. Este sistema favorece el aumento del área de conducción de la corriente de RF y la difusión del calor sin alcanzar temperaturas de ebullición. Los electrodos Cool-tip gracias a su sistema de refrigeración interna previenen la carbonización del tejido (173,192). Éstos se han utilizado ampliamente en la práctica clínica, probablemente porque son capaces de proporcionar una zona más previsible de la coagulación, mientras proporcionan el suficiente volumen de coagulación para tratar tumores de mayor tamaño. Desafortunadamente, el tratamiento de tumores hepáticos mayores de 2,5 cm de diámetro requieren múltiples ablaciones para tratar de necrosar el tumor con un margen adecuado de seguridad (192). Se han obtenido volúmenes de coagulación de 6,7 cm<sup>3</sup> (121) y 5,76 cm<sup>3</sup> (37).

La perfusión de suero salino también supone un avance con respecto al uso de otros electrodos. El suero salino inyectado a través del propio electrodo actúa favoreciendo la conducción eléctrica modificando la conductividad de los tejidos. Una mayor conductividad consigue un mayor paso de corriente al tejido y, por lo tanto, mayor capacidad de calentamiento, proporcionándole una menor capacidad de desecación. Todo ello contribuye a la formación de lesiones más voluminosas (23,29). Cha et al (37) reportó un volumen de coagulación de 18,5 cm<sup>3</sup> con un flujo de infusión alto (1,2 ml/min).

Estos nuevos conocimientos nos llevaron a realizar experiencias previas para averiguar cuál era la distancia óptima de infusión de suero salino en un electrodo híbrido (28) y comparar las lesiones de ablación por RF entre un electrodo híbrido y un electrodo internamente refrigerado tipo cluster (32).

De los resultados obtenidos de estas experiencias surgió la idea de este trabajo. En nuestro estudio, nos propusimos como objetivo diseñar un nuevo electrodo híbrido capaz de generar lesiones predecibles, regulares y voluminosas. Creamos un aplicador híbrido basado en un electrodo con sistema de enfriamiento interno combinado con dos agujas para infundir suero salino a una distancia de 2 milímetros del electrodo (16,32). Aunque el volumen de la coagulación y el diámetro corto de la lesión de coagulación eran perceptiblemente más grandes con el nuevo aplicador híbrido, empleamos una infusión de 100 mL/h. Sin embargo, los "altos índices de infusión" de solución salina inyectada durante la ablación por radiofrecuencia (más de 30 mL/h) se han relacionado con distorsiones en la forma de coagulación (192) e incluso mayores tasas de complicaciones relacionado con el reflujo salino a lo largo de la ruta de aplicador (75, 111). Para contrarrestar este efecto, se emplean otros nuevos dispositivos con "tasas de perfusión bajo" (menos de 12 mL/h) (75), como el "StarBurst Xli-enhanced" (RITA Medical Systems, AngioDynamics, Queensbury, Nueva York, EEUU) al que se atribuye evitar estas complicaciones. Por lo tanto, se planificó un nuevo estudio considerando una perfusión de flujo bajo de 6 mL/h como una perfusión salina más segura.

### **1.15.1 ¿Cuál es la distancia óptima de infusión salina en un electrodo híbrido?**

La ablación por radiofrecuencia de tumores con electrodos híbridos (con sistema de enfriamiento interno (ICE) combinado con infusión de suero salino) podían mejorar los resultados clínicos. Hasta la fecha, la infusión salina de este tipo de electrodos se realizaba a través de salidas situadas en la superficie del electrodo (aguja) y no se conocía el efecto de la distancia de infusión.

Realizamos un estudio previo para valorar cuál era la distancia óptima de infusión de suero salino en un electrodo híbrido y para evaluar el efecto de la distancia de perfusión en la geometría de la lesión coagulativa y en la deposición de la energía durante la sesión de radiofrecuencia.

El estudio se realizó en hígados bovinos ex vivo. La distancia de perfusión (PD) se definió como la distancia más corta entre la salida de la infusión salina y la superficie del ICE. Consideramos tres posibles distancias de infusión: 0, 2 y 4 mm.

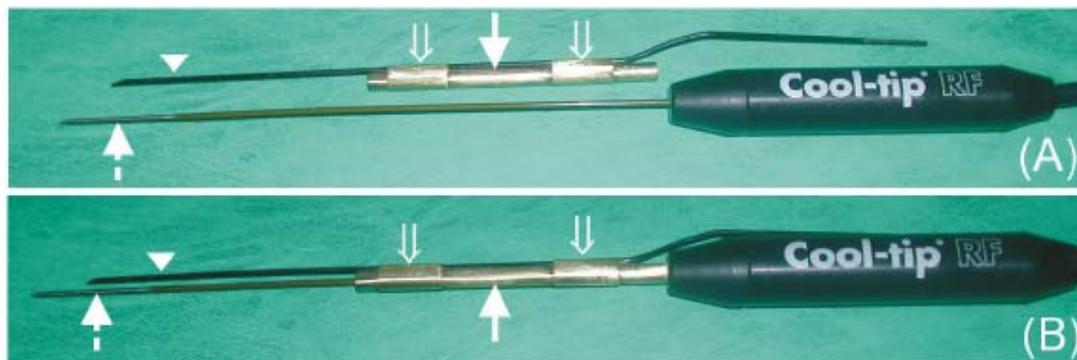


Figura 1.15.1.1 : Electrodo utilizado en el estudio. Presente un sistema de fijación en paralelo que permite la infusión de suero salino a 0, 2 y 4 mm.

Realizamos dos tipos de experimentos:

-15 ablaciones de 10 minutos ( $n > 4$  para cada PD), para evaluar el efecto de la PD en el volumen de coagulación

-20 ablaciones adicionales de 20 minutos . El efecto de la PD en la energía depositada y en la frecuencia de paradas (roll-offs), se evaluó con el total de las ablaciones ( $n > 7$  para cada PD).

Se utilizó una fuente de radiofrecuencia de 480 KHz, modelo CC-1 (Radionics, Burlington, MA, USA), de 200 W. Utilizamos un electrodo con sistema de enfriamiento interno de 17-gauge, de 3cm de superficie activa (Cool-tip, Valleylab, Boulder, CO, USA). Se utilizó una perfusión de suero salino (NaCl 20%) a un ritmo de 100 ml/h por una bomba de infusión Alaris IPX1 (Alaris Medical System, Basingstoke, UK). La perfusión de suero salino se realizó a través de una aguja independiente 14-gauge con un sistema de fijación en paralelo a la aguja del ICE. Se usó una bomba peristáltica (Watson Marlow, Wilmington, MA, USA) para enfriar a 0 °C suero fisiológico a un ritmo de 10-20 ml/h (similar a otros estudios con ICE) (75) para el sistema de enfriamiento interno del electrodo Cool-tip.

Tanto la perfusión de suero salino como el enfriamiento del Cool-tip empezaron 60 segundos antes de la sesión de radiofrecuencia. El generador de radiofrecuencia se controló manualmente a 50, 100 W y a máxima potencia (en el primer minuto, segundo y a partir del tercero, respectivamente), de forma similar a Kim (116) y Lee (124).

Se colocó el hígado en un recipiente (200 cm<sup>3</sup>) con suero salino (NaCl 0,9%). Utilizamos un ICE asociado a un sistema de fijación en paralelo para la infusión de suero salino, con el fin de establecer las tres distancias de perfusión (0, 2 y 3 mm).

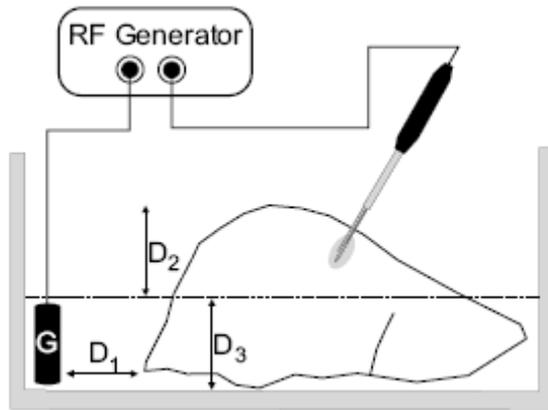


Figura 1.15.1.2 : Dibujo ilustrativo del experimento

Después del experimento, los hígados se seccionaron a través de los ejes longitudinal y transverso de la zona de necrosis. Se calcularon los tres diámetros de la lesión, (**a**, **b** y **c**) (145) por consenso entre dos observadores. El volumen se calculó mediante la fórmula del elipsoide ( $1/6 \pi a.b.c$ ).

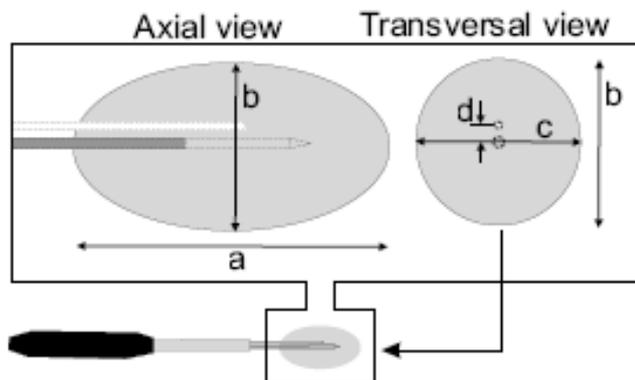


Figura 1.15.1.3 : Dibujo ilustrativo que muestra los tres diámetros de la lesión

En todos los casos el diámetro corto fue uno de los dos diámetros transversos. Se obtienen curvas cuadráticas para determinar el efecto de la distancia de perfusión en el volumen de coagulación ( $r^2=0,58$ ,  $p=0,0054$ ) y ambos diámetros transversos.

Tanto el volumen como los diámetros transversos fueron mayores a una PD de 2 mm. El diámetro mínimo transverso fue mayor para una PD de 2mm ( $p<0,005$ ). No se observaron diferencias significativas en el diámetro axial para las tres PD. El volumen fue un 30% superior para una PD de 2mm.

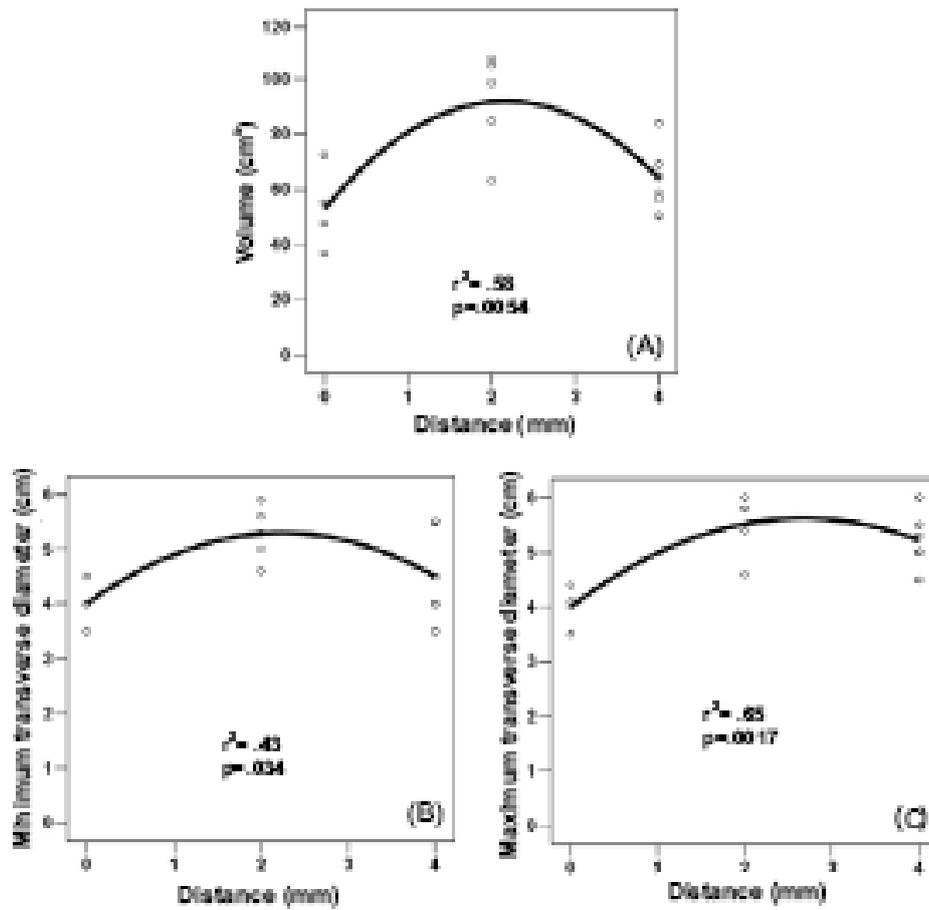


Figura 1.15.1.4 : Gráficas de las curvas de ajuste cuadrático del volumen (arriba), diámetro transversal mínimo (izda) y máximo (dcha). Tanto el volumen como los diámetros transversos fueron mayores a una PD de 2 mm.

La energía depositada durante la ablación por radiofrecuencia fue mayor a una PD de 2 mm, con una media de  $171,2 \pm 9,8$  W y para 0 y 4 mm, de  $166,3 \pm 12,1$  W y  $151,6 \pm 16,6$  W, respectivamente. El número de roll-offs (paradas) fue mayor en la PD de 0 y 4 mm.

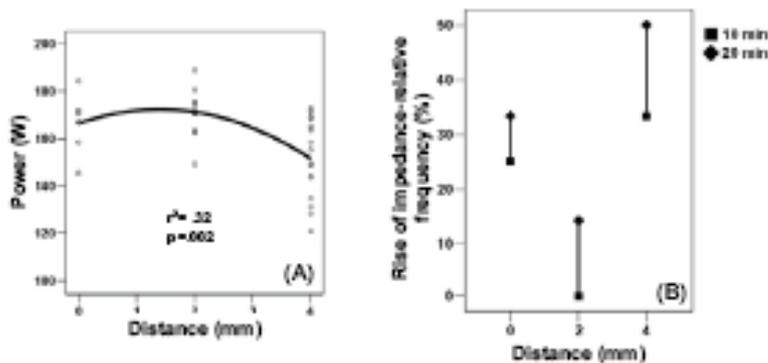


Figura 1.15.1.5 : Gráficas de las curvas de ajuste cuadrático de la energía (izda) y del número de roll-offs (dcha). La energía depositada fue mayor a una PD de 2 mm. El número de roll-offs fue menor a una PD de 2mm.

Distancia de perfusión (mm)	0 (n=4)	2 (n=5)	4 (n=6)	p
Volumen (cm <sup>3</sup> )	53.0 ± 15.0	91.7 ± 18.2	63.9 ± 11.7	<0.05
Diámetro transversal mínimo (cm)	6.2 ± 1.0	6.0 ± 0.2	5.2 ± 0.5	NS
Diámetro transversal máximo (cm)	4.0 ± 0.4	5.3 ± 0.5	4.5 ± 0.8	<0.05
Esfericidad	4.0 ± 0.4	5.5 ± 0.5	5.2 ± 0.5	<0.05

Figura 1.15.1.5: Resultados obtenidos del estudio experimental



Figura 1.15.1.6 : Anillo de carbonización creado tras la ablación por RF con un cool-tip . En A: sección longitudinal y en B: sección transversal. Veáse el anillo de carbonización a una distancia de 2 mm del aplicador.

De este estudio se demuestra que la distancia óptima de perfusión es de 2 mm, obteniendo volúmenes de coagulación mayores y una mayor deposición de energía.

Este hallazgo nos llevó a la creación de un electrodo híbrido con dos salidas de infusión de suero salino a 2mm de distancia del ICE.

### **1.15.2 Comparación de electrodos internamente refrigerados (tipo cluster) y aplicadores híbridos en un modelo in vivo en hígado porcino**

Los electrodos tipo cluster se han utilizado ampliamente en la clínica, probablemente porque permiten tratar tumores de tamaño medio-alto (90). Los sistemas híbridos combinan la eficiencia de los electrodos de perfusión y la fiabilidad de los electrodos expansibles (75,163) o ICE (116,124). El beneficio de la asociación de un electrodo de perfusión al ICE está siendo evaluada actualmente. Goldberg et al (82) estudió el aumento de la conductividad al perfundir suero salino al tejido y la transferencia de calor por convección en puntos calientes durante la ablación por radiofrecuencia. Empleando esta técnica se consigue una mayor deposición de energía y volúmenes de coagulación mayores (116,124,174,177). Haemmerich et al (92) demostraron que la temperatura máxima alcanzada se encontraba a 2 mm de la superficie del ICE.

El estudio ex vivo anteriormente realizado nos llevó a la creación de un electrodo híbrido con perfusión de suero salino a 2 mm de distancia.

Se realizó un estudio para comparar la eficacia de un sistema híbrido (ICE asociado a perfusión salina a 2 mm de distancia) con un electrodo ICE tipo cluster en hígado porcino in vivo.

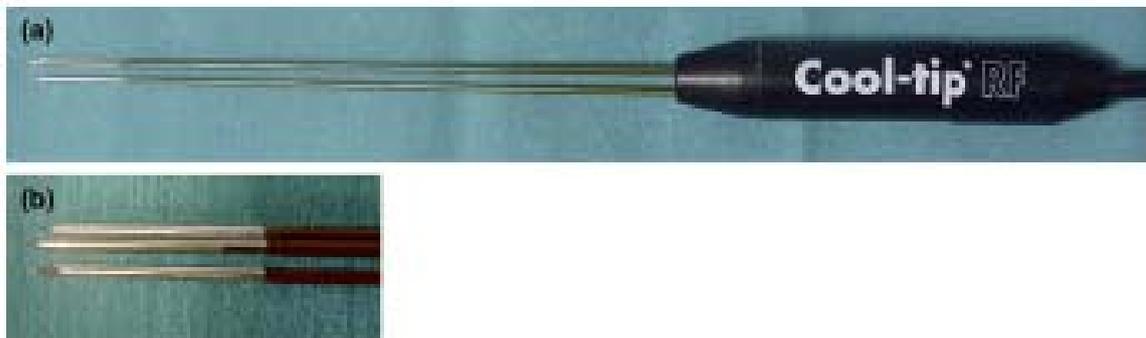


Figura 1.15.2.1: Electrodo utilizado tipo cluster

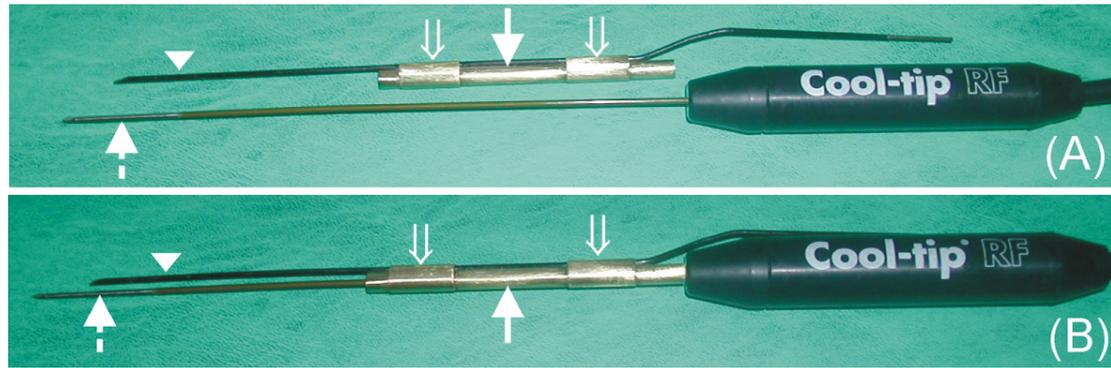


Figura 1.15.2.2: Aplicador híbrido. Se trata de un aplicador cool-tip con un sistema de fijación que permite la infusión de suero salino a 2 mm de distancia.

Se realizaron un total de 32 ablaciones por radiofrecuencia (10 hígados porcinos) usando los dos tipos de electrodos: Grupo A-electrodo Cluster (n=16) y Grupo B-electrodo híbrido (n=16).

Se utilizó una infusión de suero salino (CINa 20%), a un ritmo de infusión de 100 ml/h en el aplicador híbrido.

Se compararon entre los dos grupos, el volumen de coagulación, diámetros, coeficiente de variación (CV), esfericidad (SR), potencia (DP) y energía deositada (DE) , energía volumétrica (DEV) y el incremento de temperatura del animal.

Se realizó laparotomía para exponer el hígado. Se colocaron cuatro placas de dispersión en la espalda del animal. Se procedió a realizar la sesión de RF (20 minutos) en los dos grupos.

Se utilizó una fuente de radiofrecuencia de 480 KHz, modelo CC-1 (Radionics, Burlington, MA, USA), de 200 W. Para el Grupo A (Cluster) se utilizó electros ICE de 2,5 cm de superficie activa (Cool-tip, Valleylab, Boulder, CO, USA). Para el Grupo B (híbrido) utilizamos un electrodo con sistema de enfriamiento interno de 17-gauge, de 3cm de superficie activa (Cool-tip, Valleylab, Boulder, CO, USA). Se utilizó una perfusión de suero salino (NaCl 20%) a un ritmo de 100 ml/h por una bomba de infusión Alaris IPX1 (Alaris Medical System, Basingstoke, UK). La perfusión de suero salino se realizó a través de una aguja independiente 14-gauge con un sistema de fijación en paralelo a la aguja del ICE. Se usó una bomba peristáltica (Watson Marlow, Wilmington, MA, USA) para enfriar a 0 °C suero fisiológico a un ritmo de 10-20 ml/h (similar a otros estudios con ICE) (29) para el sistema de enfriamiento interno del electrodo Cool-tip.

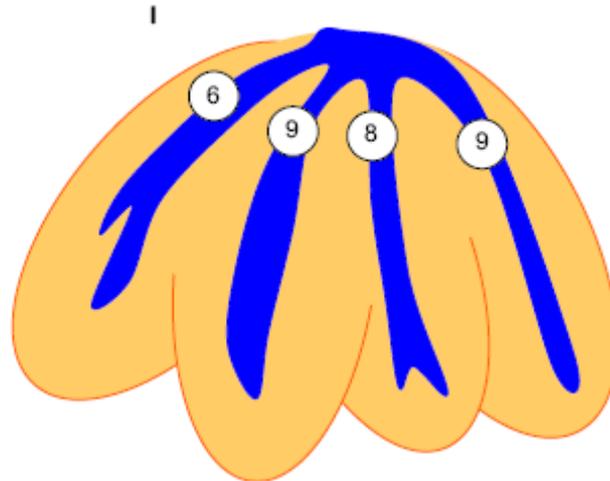


Figura 1.15.2.2: Dibujo ilustrativo del hígado porcino, formado por cuatro lóbulos.

El generador de radiofrecuencia se controló manualmente a 50, 100 W y a máxima potencia (en el primer minuto, segundo y a partir del tercero, respectivamente), de forma similar a Kim (116) y Lee (124).

Después del experimento, los hígados se seccionaron a través de los ejes longitudinal y transverso de la zona de necrosis. Se calcularon los tres diámetros de la lesión (174) por consenso entre dos observadores. El volumen se calculó mediante la fórmula del elipsoide ( $\frac{1}{6} \pi a.b.c$ ).

Tanto el volumen de coagulación como el diámetro transversal mínimo fueron significativamente mayores ( $p < 0,005$ ) en el Grupo B respecto al Grupo A ( $22,7 \pm 11,0 \text{ cm}^3$  y  $3,1 \pm 0,7 \text{ cm}$  vs.  $13,5 \pm 7,7 \text{ cm}^3$  y  $2,5 \pm 0,5 \text{ cm}$ , respectivamente).

Table 1  
Assessment of coagulation volume and coagulation shape

	Group A: Cluster electrode (n = 16)	Group B: Hybrid system (n = 16)	p*
Coagulation volume (cm <sup>3</sup> )	13.5 ± 7.7	22.7 ± 11.0	<0.05
Coefficient of variability <sup>a</sup>	57.1%	48.6%	
Axial diameter (cm)	3.6 ± 0.4	4.1 ± 0.7	NS
Minimum transverse diameter (cm)	2.5 ± 0.5	3.1 ± 0.7	<0.05
Maximum transverse diameter (cm)	2.6 ± 0.7	3.2 ± 0.7	<0.05
Sphericity ratio <sup>b</sup>	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.2	NS

Figura 1.15.2.3: Tabla que muestra los resultados obtenidos del estudio experimental. Valores de volumen de coagulación, CV, diámetro axial y transversos y esfericidad de las lesiones

Se obtuvieron coeficientes de variación del volumen de coagulación similares en ambos grupos (57.1% y  $1,4 \pm 0,3$  vs. 48.6% y  $1,3 \pm 0,2$  par los grupos B y A, respectivamente).

La DP media fue de más del doble (2,5 veces mayor) en Grupo B, en comparación con el Grupo A ( $53,5 \text{ W} \pm 18$  vs.  $135,5 \text{ W} \pm 22,9$  , respectivamente,  $p < 0.001$ ), lo que demuestra mayor eficacia.

DEV fue casi dos veces mayor ( $9782 \text{ J/cm}^3$  vs.  $5342 \text{ J/cm}^3$ , para los grupos B y A, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre grupos para DE y el volumen de coagulación.

Table 2  
Assesment of energy deposition

	Group A: Cluster electrode (n = 16)	Group B: Hybrid system (n = 16)	p*
Deposited power (W)	53.5 ± 18.0	135.5 ± 22.9	<0.001
Deposited energy (J)	64158 ± 21602	163001 ± 27453	<0.001
Deposited energy per lesion volume (J/cm <sup>3</sup> )*	5342 ± 1616	9782 ± 7687	<0.05
Rise of animal temperature during the procedure (°C)	0.0 ± 0.2	0.6 ± 0.5	<0.01

\*Global statistical significance. Statistically significant ( $p < 0.05$ ).

\* Total delivered energy per volume of achieved lesion size.

Figura 1.15.2.4: Tabla que muestra los resultados obtenidos del estudio experimental. Valores de energía depositada, potencia, energía volumétrica y número de roll-off

De este estudio se deduce que, un electrodo ICE asociado a un sistema de perfusión de suero salino a una distancia de 2 mm mejora la eficacia de un electrodo ICE simple.

El volumen de coagulación obtenido con el electrodo híbrido es mayor (un incremento del 60%) en comparación con el electrodo cluster.

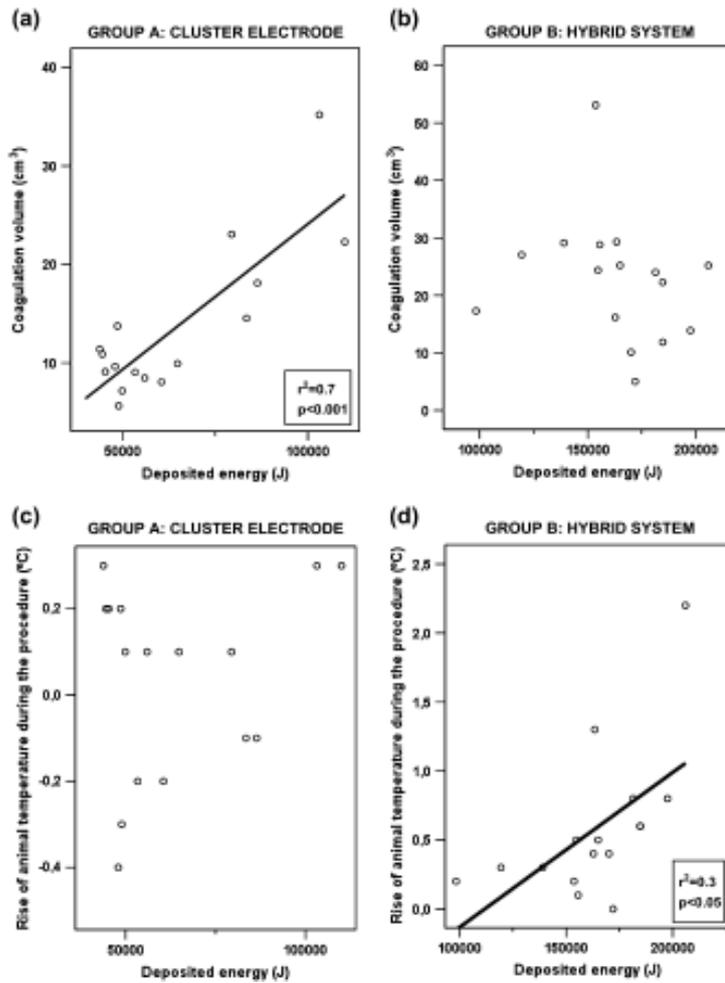


Figura 1.15.2.3: Gráficas de regresión que muestran los resultados obtenidos del estudio experimental (a y b: energía-volumen, en el electrodo c luster (a) e híbrido (b) ; c y d: energía-aumento de la temperatura del animal, en el electrodo c luster (c) e híbrido (d). El análisis de regresión entre la energía depositada y el volumen de coagulación en el Grupo A muestra una buena relación ( $r^2=0,7$ ,  $p<0,001$ ) (a), no se encontró una buena relación en el Grupo B (b). El análisis de regresión entre la energía depositada y el aumento de la temperatura del animal durante el procedimiento en el Grupo A no mostró buena relación (c) y en el Grupo B mostró una relación aceptablemente buena ( $r^2=0,3$ ,  $p<0,05$ ).

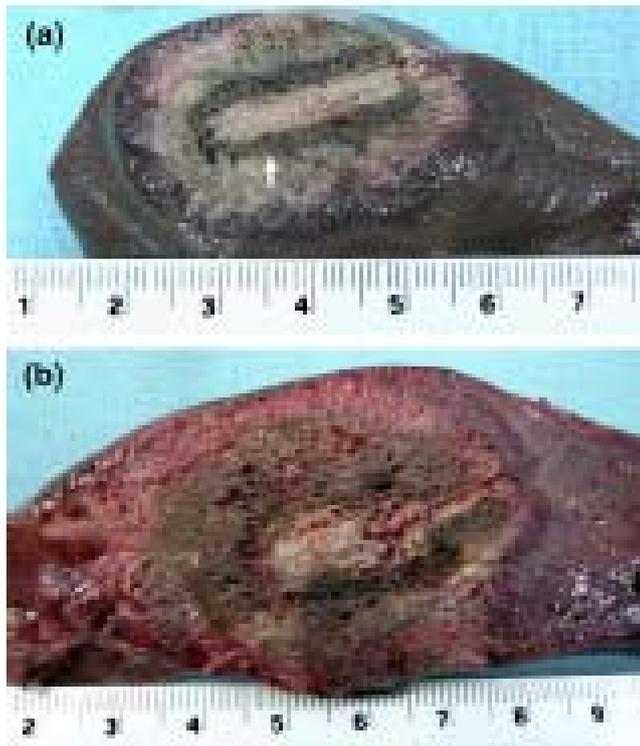


Figura 1.15.2.4: Lesiones de coagulación macroscópicas obtenidas. En a : lesión macroscópica obtenida con el aplicador cluster. En b: lesión macroscópica obtenida por el electrodo híbrido. Es evidente la visualización del anillo de carbonización alrededor del trayecto de la aguja del electrodo en a (flecha blanca) , en el caso del electrodo cluster este anillo de carbonización del tejido se vitalizó en todos los casos. En el electrodo híbrido el tejido de carbonización es más heterogéneo.

## 1.16 MODELO COMPUTERIZADO

La RF dista todavía de ser un modelo perfecto para la destrucción localizada de tumores, se desarrollan nuevos y perfeccionados diseños de electrodos en el laboratorio y posteriormente se aplican en la clínica.

Algunas de las limitaciones a tener en cuenta en el desarrollo de nuevos electrodos y sistemas de aplicación son:

- Lesiones irregulares o impredecibles
- Efecto refrigerante de la circulación sanguínea
- Dificultad de tratar tumores de gran tamaño.

A la hora de desarrollar nuevas técnicas de aplicación y nuevos electrodos es preciso realizar aproximaciones teóricas al funcionamiento de los mismos.

Los modelos matemáticos son una herramienta muy potente para predecir las lesiones creadas por los diferentes sistemas de aplicación de RF. Para resolver los cambios de temperatura ocasionados por la RF en los diferentes tejidos que conforman el hígado se utiliza la "bioheat equation".

La transferencia de calor a los tejidos producida por el paso de una corriente eléctrica de alta frecuencia a través de un material con efecto resistivo está gobernada por la denominada "Bioheat Equation" (BHE), esta ecuación agrupa a todas las leyes de la física que regulan los fenómenos de deposición de calor a los tejidos por parte de la RF.

La "Bioheat Equation" (podría traducirse como la ecuación de transferencia de calor a los tejidos vivos), es un compendio de todos los fenómenos que ocurren durante el calentamiento de los tejidos al ser atravesados por una corriente eléctrica. Aunque puede parecer muy compleja se podría resumir en: cuando una corriente eléctrica atraviesa un conductor la energía electromagnética se convierte en calor y la cantidad de calor producido en los tejidos dependerá de :

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + \mathbf{J} \cdot \mathbf{E} - h_{bl}(T - T_{bl}) - Q_m$$

Siendo:

$\rho$ : Densidad del tejido (gr./mm<sup>3</sup>)

- c: Calor específico (Julios/gr.)
- T: Temperatura
- t: Tiempo
- $\nabla$ : Conductividad térmica (es una constante para cada material)
- k: Conductividad térmica de los tejidos
- J: Densidad de la corriente (Amperios/mm<sup>2</sup>)
- E: Intensidad del campo eléctrico (Vol/mm<sup>2</sup>)
- Hbl: Coeficiente de transferencia de calor por convección
- Tbl: Temperatura de la sangre
- Qm: Energía generada por los procesos metabólicos. (W/m<sup>3</sup>) (suele ser muy baja y se desprecia)

Los modelos teóricos permiten profundizar en el conocimiento de la acción de la RF, realizar una aproximación a la resolución de los problemas anteriormente expuestos y resolver las variables de la "bioheat equation", la cual resume los fenómenos que ocurren en la transferencia de calor a los tejidos provocada por la RF.

Nuestro estudio experimental tiene como objetivo comparar, tanto el comportamiento eléctrico como el volumen y forma de las lesiones de ablación por RF, entre un electrodo internamente refrigerado (Cool-tip) y un electrodo híbrido (con sistema de refrigeración interna e infusión de suero salino a una distancia de 2mm).

Para conocer el comportamiento eléctrico de los dos electrodos en todo momento, se realizó un modelo teórico computerizado (16, en prensa).

### ***Modelo computerizado del Cool-tip.***

Se desarrolló un modelo teórico del electrodo Cool-tip para estudiar el funcionamiento eléctrico de este tipo de aplicador durante la ablación por RF.

El estudio del modelado se dirigió a obtener y comprender la relación entre el progreso de las variables eléctricas durante la ablación por RF (especialmente la impedancia eléctrica y la ocurrencia de roll-off) y el incremento de temperatura en cada zona de tejido alrededor del electrodo (especialmente aquellas zonas donde la temperatura alcanza  $\approx 100^{\circ}\text{C}$ ).

El modelo teórico estaba basado en la obtención de la distribución de temperatura en el tejido, que venía dada por la resolución de la Bioheat Equation. Usamos el programa ANSYS

(ANSYS, Canonsburg, PA, USUA) para la creación de un modelo bidimensional del Cool-tip. ANSYS está basado en el método de elementos finitos. Para modelar la refrigeración interna del electrodo, lo consideramos como vacío y usamos un coeficiente de transferencia térmica de  $2,670 \text{ W/m}^2\text{K}$  como condición térmica límite. Este valor se estimó siguiendo el procedimiento descrito en (23) y considerando un diámetro lumen de 1 mm, un flujo de 20 ml/min, una temperatura de refrigerante de  $5^\circ\text{C}$  y una longitud de refrigeración de 30 mm. La temperatura para superficies a una distancia del dispositivo fue asumida como  $37^\circ\text{C}$  (este era también el valor inicial de temperatura). Las simulaciones por ordenador se llevaron a cabo usando una corriente eléctrica constante limitada a 750 mA. Las dimensiones externas se calcularon por medio de análisis de sensibilidad y se usaron tests de convergencia para obtener la resolución espacial y temporal. La resolución espacial fue heterogénea: la zona más precisa estuvo en la interfase entre el electrodo y el tejido y el tamaño de rejilla se fue incrementando gradualmente con la distancia a dicho interfase.

Revisando el cambio de la conductividad eléctrica del tejido hepático con la temperatura, asumimos un cambio de  $+1.5\%/^\circ\text{C}$  para temperaturas inferiores a  $100^\circ\text{C}$ . Para temperaturas de valores próximos a  $100^\circ\text{C}$  hay 2 métodos. En el primero, cuando los  $100^\circ\text{C}$  se obtienen en cualquier punto del espacio o del tiempo durante la ablación por RF, el método automáticamente adapta el voltaje aplicado para mantener la temperatura bajo ese valor. Desafortunadamente, esto no permite modelar el fenómeno roll-off puesto que no tiene en cuenta el repentino descenso de  $\sigma$  cuando la temperatura se incrementa  $\approx 100^\circ\text{C}$ . En contraste el otro método, se basa en asumir un rápido aumento de  $\sigma$  cuando la temperatura está entre 100 y  $102^\circ\text{C}$ . Esto permite modelar la vaporización del tejido el cual crea una capa aislante eléctrica, y consecuentemente el roll-off puede ser modelado. En nuestro estudio, hemos considerado el segundo método con una reducción de  $\sigma$  desde el valor máximo (a  $100^\circ\text{C}$ ) de  $0,381 \text{ S/m}$  a  $0,0381 \text{ S/m}$  para una temperatura de  $105^\circ\text{C}$ , valor similar al considerado en Humphries et al. Un coeficiente térmico lineal de  $0.003^\circ\text{C}^{-1}$  se usó para  $k$  en el tejido hepático. La simulación por ordenador fue dirigida para analizar el progreso de la temperatura en el tejido y la impedancia eléctrica.

### ***Modelo computerizado para el aplicador híbrido***

Un modelo muy realista para el aplicador híbrido debe incluir una estructura tridimensional con dos tubos expansibles para infundir el suero salino. La perfusión de suero salino en el tejido puede implicar un fenómeno térmico de convección que debería incluirse es la Bioheat Equation. Por otra parte, el suero salino infundido en el tejido podría implicar un gradiente de valores de la conductividad eléctrica alrededor de la punta de los tubos expansibles. Finalmente, el suero salino puede permitir la rehidratación del tejido desecado por sobrecalentamiento. Todos estos fenómenos pueden ser considerados en un modelo completo

para el aplicador híbrido. Como nuestro software (ANSYS) no incluye el término de convección térmica por transferencia de masa en la Bioheat Equation, procedimos siguiendo estos pasos:

1. Dirigimos los cálculos analíticos a estimar la temperatura del suero salino al salir de los tubos expansibles bajo condiciones específicas.
2. Entonces, este valor estimado se usó como límite térmico (Dirichlet) en los modelos unidimensionales que incluían la convección térmica por transferencia de masa. El objetivo de estos modelos era estimar la capacidad del suero salino infundido para alterar la temperatura de la punta de los tubos expansibles debido a su movimiento.
3. Una vez hecho esto, construimos un nuevo modelo bidimensional. Este modelo incluía un orificio de 0,5 mm de diámetro en la punta de los tubos expansibles. Este orificio correspondía al lumen de los tubos expansibles. En el límite de este hueco, fijamos un valor de temperatura (condición límite de Dirichlet) igual al que se obtuvo en los cálculos analíticos mencionados. Las siguientes secciones describen en profundidad los métodos empleados en cada caso.

#### *Paso 1. Cálculos analíticos para estimar la temperatura de salida del suero salino infundido*

El primer paso era valorar la temperatura del suero salino a la salida de los tubos expansibles ( $T_o$ ). Modelamos el tubo expansible como un tubo metálico (hecho de acero inoxidable) con las siguientes dimensiones: diámetro interior ( $D_i=0,55$  mm), diámetro exterior ( $D_o=0,65$  mm) y longitud ( $L=16$  mm). Consideramos que el suero salino entra en el tubo con una temperatura de entrada ( $T_i$ ) equivalente a la del líquido refrigerado circulante ( $5^\circ\text{C}$ ), y que el tejido alrededor del tubo se calentó a una temperatura en el rango ( $50 - 90^\circ\text{C}$ ).

#### *Paso 2. Modelado para cuantificar el efecto de la convección térmica por transferencia de masa.*

Consideramos un nuevo modelo consistente en un esférico que infunde radialmente suero salino refrigerado en el tejido similar al propuesto por Curley y Hamilton (42). No se consideró la potencia de RF en este caso porque solamente estamos interesados en conocer la capacidad del suero salino infundido para modificar la temperatura del tejido alrededor de la salida del tubo expansible. De este modo, la ecuación obtenida fue:

$$\eta c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) - \gamma \rho_s C_s \frac{Q}{4\pi r^4} \frac{\partial T}{\partial r} \quad \text{donde } \rho_s \text{ y } C_s \text{ son densidad y calor}$$

específico del suero salino respectivamente y  $Q$  ( $\text{m}^3/\text{s}$ ) es el caudal. La densidad del suero salino era  $1000 \text{ kg/m}^3$  y el calor específico  $3400 \text{ J/kg} \cdot \text{K}$  (146). En la ecuación obtenida hemos asumido que 1) el fluido fluye uniformemente y 2) ocupa una fracción de volumen  $\gamma$  en el tejido. Estas hipótesis tienen algunas limitaciones. La primera trata de la uniformidad de la distribución del líquido infiltrado, aunque esta distribución podría ser más o menos uniforme en un hígado muerto, en un modelo de vasos sanguíneos vacíos (11), presumiblemente esta situación en un tejido vivo será diferente y pensamos que el fluido infiltrado encontrará vasos que podrían significar caminos preferentes para evacuar el fluido. La segunda trata de la dimensión de la zona alcanzada por el fluido infiltrado, sobre la cantidad de fluido alojado en el volumen, también es difícil de calcular. Algunos estudios se han dedicado a solucionar esta cuestión. Barauskas et al (11) dirigieron un estudio experimental en hígado muerto usando un caudal de  $90 \text{ ml/h}$  y estimaron una fracción de saturación volumétrica en el rango de  $0.454$  a  $0.500$ . Por tanto, al usar un caudal menor ( $6 \text{ ml/h}$ ) para infundir un tejido vivo, podemos asumir que el fluido en nuestro caso ocupaba una fracción más pequeña de volumen. En este estudio consideramos un valor de  $\gamma = 0.03$ .

Considerábamos que la sonda esférica tiene un radio  $r_o = 0.55/2 \text{ mm}$ , el mismo que el radio interior del tubo del análisis previo (paso 1). Para resolver la ecuación que se obtuvo se desarrolló una solución por diferencias finitas.

#### *Paso 2. Modelado para cuantificar el efecto de la convección térmica por transferencia de masa.*

La actuación termoeléctrica del aplicador híbrido fue estudiada teóricamente por medio de un modelo basado en elementos finitos. Construimos con ANSYS un modelo bidimensional similar al desarrollado para el Cool-tip. Este modelo incluía un orificio de  $0,5 \text{ mm}$  de diámetro en el extremo de los tubos expansibles (que tienen un diámetro interno de  $0,5 \text{ mm}$ ). En el límite de este orificio fijamos un valor de temperatura (condición límite de Dirichlet) igual que el obtenido en los cálculos analíticos mencionados. También asumimos que el cambio en el valor de la conductividad eléctrica alrededor del extremo de los tubos expansibles tiene una forma circular. Esto es, por supuesto, una simplificación por el hecho de que se usaron sólo dos tubos expansibles en la práctica clínica, dos esferas de tejido infundido al final de cada tubo expansible, y no en forma toroidal como en nuestro estudio. La zona circular consistía en dos círculos concéntricos de  $1$  y  $1.8 \text{ mm}$  de diámetro con el centro localizado a  $2 \text{ mm}$  de la superficie exterior en medio del electrodo. La conductividad eléctrica fue diferente en cada zona:  $\sigma_1$  y  $\sigma_2$ .

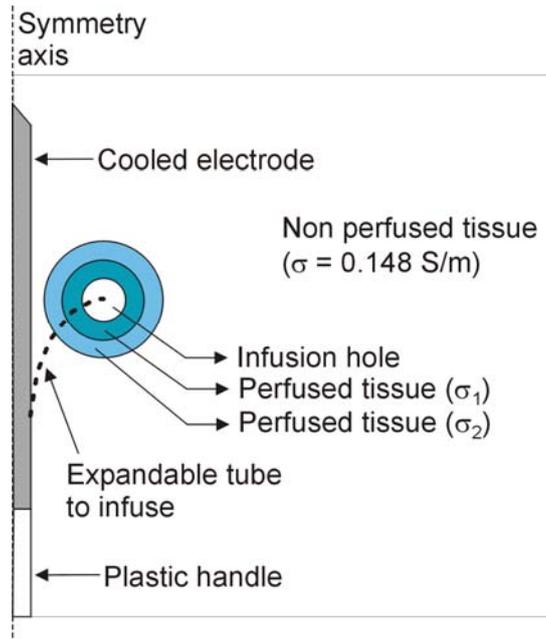


Figura 1.16.1: Modelo esquemático de sección del electrodo híbrido en dos dimensiones que explica la actividad termo-eléctrica del electrodo. Este modelo incluye un orificio de 0,5 mm de diámetro en el extremo del tubo expandible. La zona circular alrededor del tubo expandible consiste en dos círculos concéntricos, situados a 2mm del aplicador, que presentan diferente conductividad eléctrica (zonas  $\sigma_1$  y  $\sigma_2$ ).

Este método, basado en la división del tejido en compartimentos, fue usado previamente para asignar diferentes características térmicas y eléctricas a diferentes tipos de tejido, tanto tumores como tejido circundante (131). En nuestro caso fue utilizado para modelar zonas de tejido con diferente conductividad eléctrica de acuerdo al patrón de distribución del suero salino en el tejido, lo cual es un nuevo método. Se consideró también que la zona central tenía una conductividad eléctrica  $\sigma_1=2$  S/m y que las zonas exteriores tenían un valor más bajo debido al gradiente de concentración del suero salino (9)  $\sigma_2=0.7$  S/m. Asumimos un cambio de  $+1.5\%/^{\circ}\text{C}$  para temperaturas inferiores a  $100^{\circ}\text{C}$  y una caída de  $\sigma$  desde el valor máximo (a  $100^{\circ}\text{C}$ ) hasta una décima parte de ese valor a una temperatura de  $105^{\circ}\text{C}$ . La posible rehidratación debida al suero salino infundido no fue incluida en este modelo. No era necesario ya que las simulaciones por ordenador solamente consideraban el tiempo antes del primer roll-off.

## **Resultados del modelo computerizado**

### **Modelo electro térmico del Cool-tip**

El modelo computerizado del Cool-tip tiene cerca de 8.500 nodos y usa más de 16.200 elementos triangulares. El test de convergencia da un tamaño de rejilla de 0,15 mm en la zona

de mayor precisión (interfase electrodo-tejido) y un tiempo de paso de 10 ms. El tiempo de ablación se modeló solamente hasta que la impedancia se incrementó a 20  $\Omega$  sobre el valor de base (roll-off).

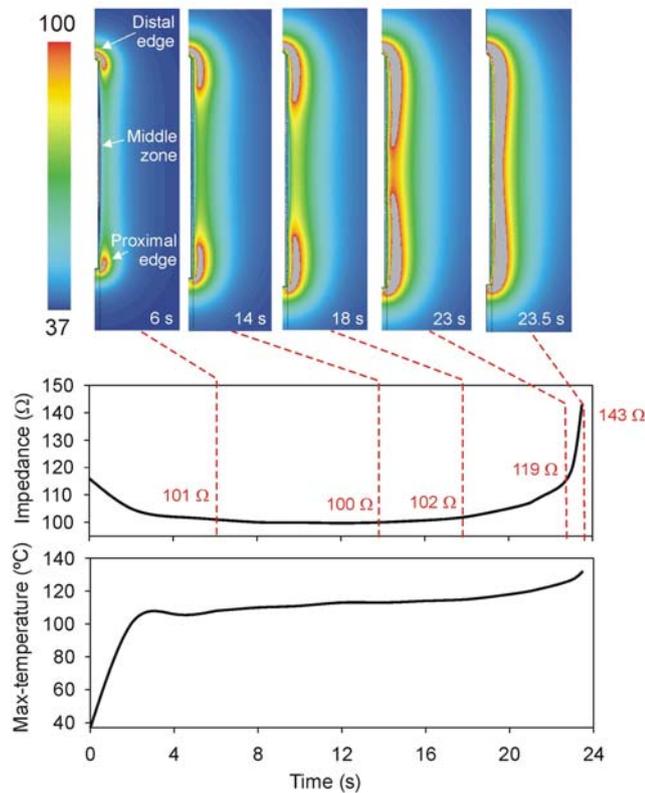


Figura 1.16.2: Esta figura muestra cómo progresan las distribuciones de temperatura en el tejido durante la ablación por RF con el electrodo Cool-tip a la vez que la impedancia eléctrica y el máximo incremento de temperatura en el tejido.

El hallazgo más importante fue la coincidencia en el momento de comienzo del incremento de impedancia ( $\approx 23$  s) y el momento en el que el tejido circundante al electrodo está en el límite de temperatura de 100°C. Esto significa que aunque algunas zonas de tejido (extremos distal y proximal) inicialmente alcanzan temperaturas de vaporización y desecación y la conductividad eléctrica sufre una súbita caída, esto no implica un incremento en la impedancia total, que continúa disminuyendo a un ritmo más lento hasta que el electrodo está totalmente rodeado por tejido vaporizado, con muy baja conductividad eléctrica.

### Modelo del aplicador híbrido

Primero, los cálculos analíticos para estimar la temperatura de salida del suero salino infundido proporcionan valores de temperatura de salida ( $T_o$ ) de 9,393°C y 14,219°C para

temperaturas de tejido ( $T_b$ ) de 50 y 90°C respectivamente. Segundo, estos valores se usaron como condición de límite térmico en el análisis para cuantificar el efecto de convección térmica por transferencia de masa.

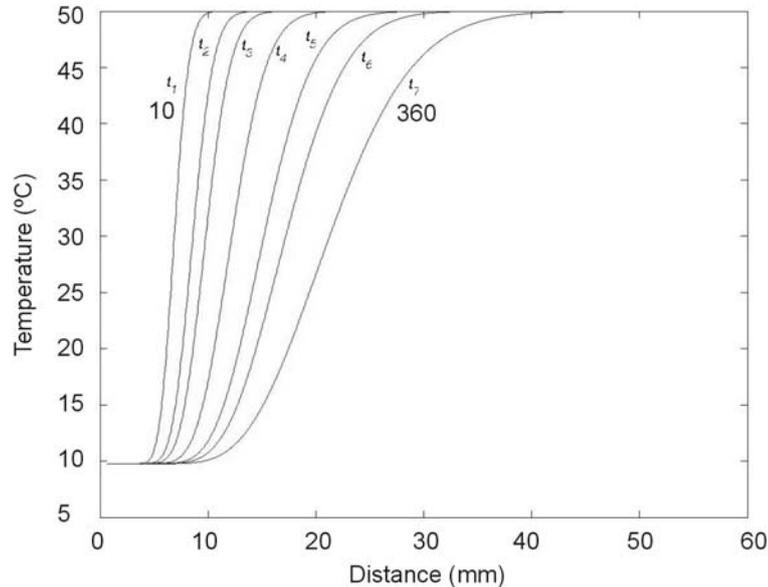


Figura 1.16.3.: muestra la evolución (desde 10 s hasta 360 s) de los perfiles de temperatura para el caso de una fracción de volumen de suero salino en el tejido de  $\gamma = 0,1$  y una temperatura del tejido alrededor del tubo expansible de 50°C (lo que implica una temperatura en la superficie de la sonda de 9,393°C). Los perfiles muestran una abrupta zona de transición que podría corresponder a la zona infundida por el suero salino (volumen de tejido infundido por el suero salino en cada momento)

Esta hipótesis se sustenta por la siguiente explicación: si consideramos que el suero salino infundido crea una esfera enteramente rellena de suero salino, el radio de esta esfera ( $r_s$ ) podría obtenerse por la expresión:

$$r_s = \left( \frac{3}{4\pi} \cdot Q \cdot t \right)^{1/3}$$

donde  $Q$  es el caudal ( $m^3/s$ ) y  $t$  (s) es el tiempo de perfusión. Entonces, el radio de tejido infundido observado en la figura, por ejemplo alrededor de 5 cm en  $t = 360$  s, corresponde aproximadamente al resultado obtenido en la ecuación usando  $Q = 1,555 \times 10^{-6} m^3/s$ . Este resultado sugiere que el perfil de temperatura se debe al efecto conductivo y a la inercia térmica del tejido anterior a la perfusión. De hecho, los perfiles mostrados sugieren que un modelo realista para el aplicador híbrido debería incluir el término de la perfusión del suero salino en la ecuación.

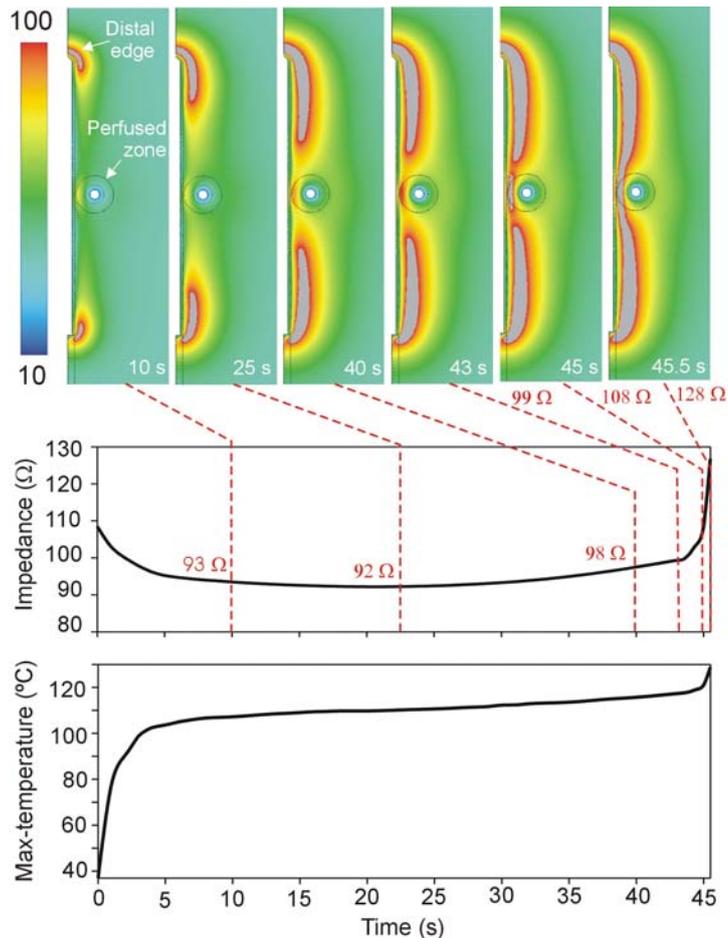


Figura 1.16.4 : muestra los resultados del modelo electro térmico del electrodo híbrido basado en la teoría de elementos finitos. Evolución de las distribuciones de temperatura en el tejido durante la ablación por RF a la vez que la evolución de la impedancia eléctrica y la máxima temperatura alcanzada en el tejido.

La actuación térmica fue parecida a la del Cool tip, las zonas distal y proximal del electrodo fueron las primeras en las que la temperatura se incrementó alcanzando valores próximos a 100°C al comienzo de la ablación. Por tanto, en el caso del aplicador híbrido la presencia de una zona refrigerada alrededor del punto en el que el suero salino es infundido permite alargar el tiempo hasta que aparezca el roll-off, lo que supone una justificación de la distancia de perfusión a 2 mm. Además, también encontramos un aumento significativo de temperatura en la zona media, justo en el límite de la zona de tejido infundida. La lesión creada en este punto también avanza hacia las zonas distal y proximal hasta que el electrodo es totalmente rodeado por tejido vaporizado (100°C) que una vez más coincide con el súbito incremento de la impedancia total ( $\approx 45$  s). En conclusión, la diferencia en el comportamiento electro térmico del Cool-tip y el del electrodo híbrido no es solo la aparición del punto caliente en la zona central, sino también la demora en alcanzar el incremento de temperatura (aparición del roll-off).

Revisando la impedancia inicial, el modelo teórico del Cool-tip muestra un valor de 116  $\Omega$ , y el modelo híbrido de 109  $\Omega$ . Estos valores muestran la misma tendencia que la medida en

los experimentos in vivo:  $60,82 \pm 18,71 \square$  para el Cool-tip y  $55,00 \pm 15,69 \square$  para el aplicador híbrido. Así pues, la pequeña diferencia entre ambos y la gran dispersión encontrada en los experimentos sugiere que la distribución del suero salino no modifica sustancialmente el valor de la impedancia inicial.

El resultado de la simulación computerizada del comportamiento eléctrico del Cool-tip sugiere que una vez que las zonas distal y proximal llegan a ser muy pobres conductores eléctricos (a los 6 s) la corriente eléctrica total fluye hacia la zona media del electrodo. Obviamente, la impedancia decrece a un ritmo menor (entre 4 y 12 s) dado que el tejido de la zona media contribuye menos a la impedancia total que el tejido de los extremos. Finalmente, cuando el electrodo está totalmente rodeado de tejido desecado ( $\square 100^{\circ}\text{C}$ , modelado como muy mal conductor eléctrico), la corriente eléctrica no dispone de un camino fácil y la impedancia total se incrementa rápidamente. Teniendo en mente esta explicación física, podemos realizar una hipótesis sobre el comportamiento eléctrico del aplicador híbrido. Los resultados del ordenador sugieren que dado que la zona media es la última en alcanzar los  $100^{\circ}\text{C}$ , la última zona en la que el tejido es un buen conductor eléctrico la infusión de suero salino en este punto podría evitar (o retrasar) la desecación del tejido. Esto podría explicar la menor ocurrencia de roll-offs en los resultados del Grupo 1 experimental. Además, dado que la infusión de suero salino es hipertónica, muy buen conductor eléctrico, esto podría facilitar el desarrollo de mayor potencia RF que la observada en el Grupo 1. Esto es precisamente lo que sugiere el modelo computerizado del aplicador híbrido. Nuestros resultados muestran no sólo un retardo en la aparición de roll-off, sino también una lesión de mayor diámetro. El aumento del diámetro de la lesión podría ser debido al mayor tamaño de la zona conductora que facilitaría el paso de la corriente en la zona media. De hecho, el efecto de la conductividad del tejido sobre las dimensiones de la lesión ha sido visto en los estudios experimentales (145) y teóricos (5,146).

Comparando los resultados del ordenador y los experimentales se puede observar que que otros fenómenos simultáneos no considerados en nuestro modelo y asociados con la infusión de suero salino podrían afectar también al comportamiento térmico del aplicador híbrido, así como menores temperaturas adyacentes al electrodo y la rehidratación del tejido causan la ausencia total de roll-off. De hecho, incluso aunque los resultados del ordenador muestran un punto muy caliente en la zona media, este podría ser mucho menor si la rehidratación del tejido por la infusión continua de suero salino hubiera sido incluida en el modelo. A este respecto, las temperaturas máximas alcanzadas en el tejido podrían ser ligeramente menores.

Los efectos precisos de cada fenómeno (refrigeración por infusión de suero salino, rehidratación del tejido, mejor conducción eléctrica, e incluso mejor conducción térmica) deberían contemplarse en un futuro modelo para estudiar el aplicador híbrido. Así pues, dada la falta de información actual sobre el comportamiento del tejido simultáneamente deshidratado por el calor y rehidratado por la infusión de suero salino, debería dedicarse un estudio ex vivo a medir la evolución de las temperaturas locales alrededor del electrodo y los tubos expansibles.

Estos resultados podrían proporcionar una información única para mejorar los modelos de estudio.

## **2. OBJETIVOS**

---

Contribuir al estudio de la eficacia y eficiencia del nuevo electrodo híbrido (“híbrido”) en hígado de cerdo in vivo en términos de lesión de coagulación y predictibilidad.

### **2.1 OBJETIVO PRINCIPAL:**

Comparar el método electrodo “híbrido” (electrodo híbrido) con el electrodo simple cool-tip de 3 cm de longitud en términos de seguridad, eficacia y predictibilidad de la lesión alcanzada.

## **2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

Se estudiará el comportamiento en hígado de cerdo in vivo del método de aplicación de RF, para evaluar si el nuevo electrodo híbrido para RF con perfusión de suero salino integrado en una sola aguja, es capaz de generar áreas de necrosis homogéneas, predecibles y reproducibles.

Estudiar el efecto de la vascularización sobre la lesión térmica y el efecto de la RF sobre zonas de parénquima sano con diferente conductividad eléctrica y térmica.

## **2.3 OBJETIVO TERCARIO:**

Profundizar en el conocimiento teórico de los fenómenos físicos que determinan la ablación por RF con la finalidad de mejorar el diseño de nuevos electrodos y mejores formas de aplicación.

Comparar el valor de diferentes técnicas para la valoración de la lesión de necrosis por coagulación.

### **3. HIPOTESIS**

---

#### **3.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL:**

El método de RF basado en el electrodo descrito genera lesiones más voluminosas (con una diferencia clínica relevante de 0,5 cm en el diámetro menor de la necrosis de coagulación obtenida) que el electrodo Cool-tip simple sin que ello suponga menoscabo en la predictibilidad (similar esfericidad y del cociente isoperimétrico) en condiciones similares al gold Standard clínico (corriente pulsada y mismo tiempo) en el animal de experimentación in vivo.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se propone analizar los efectos del nuevo diseño de electrodo híbrido que está ha sido patentado por nuestro grupo (190) y un electrodo cool-tip simple ya comercializado y de amplio uso en la práctica clínica, para la ablación por radiofrecuencia.

#### 4.1.1 *Sujetos estudio: Modelo animal*

Dado que se necesitaban grandes animales para probar el efecto del nuevo electrodo, se eligió el cerdo como animal de experimentación por las características favorables de su anatomía, fisiología y experiencia en su manejo:

- Gran volumen relativo del hígado porcino, bastante semejante al humano.
- Animal asequible y económico.

La necrosis por RF se llevará a cabo en el hígado de cerdos hembra adultos de con peso medio de 35,46 kg (29-45 kg) y un peso hepático de aproximadamente 2 Kg.

Todos los animales fueron criados ex profeso para la experimentación y permanecieran en el laboratorio al menos una semana antes de practicar la intervención.

Las condiciones del experimento cumplieron la normativa legal vigente (Real Decreto 223/1998 sobre protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos) y el procedimiento experimental fue evaluado positivamente por la Comisión de Ética Asesora para la experimentación animal de la Universidad de Zaragoza.

#### 4.1.2 Grupos de estudio

Hemos considerado dos grupos de estudio, en todos los grupos se realizará la aplicación de RF al hígado porcino "in vivo", en las condiciones más adelante expuestas.

Grupo 1: electrodo híbrido

Grupo 2: electrodo simple

#### 4.1.3 Sistemática de la sesión de Radiofrecuencia

La aplicación de RF se llevó a cabo en el hígado de 13 cerdos hembra adultos de raza ibérica con un peso medio de 35,46 kg (29-45 kg).

Se realizaron un total de 52 ablaciones.

El animal permaneció en ayunas desde la noche anterior, no se aplicó medicación preoperatoria ni pauta de antibióticos profilácticos. Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por el mismo equipo de investigadores. El procedimiento se consideró cirugía limpia.

La sistemática de la sesión de radiofrecuencia incluye:

- 1- Preparación del campo quirúrgico con asepsia y antisepsia convencional.



Figura 4.1.3.1: Preparación del campo quirúrgico

- 2- Laparotomía media xifo-umbilical.

- 3- Aislamiento del hígado del resto de estructuras mediante compresas frías, con el fin de evitar posibles lesiones en órganos vecinos.



Figura 4.1.3.2: Colocación del animal



Figura 4.1.3.3: Aislamiento del lóbulo hepático mediante compresas frías

4 - Disección del ligamento hepato-duodenal

5- Colocación del electrodo correspondiente a unos 4 cm de profundidad desde la superficie hepática, con un ángulo aguja-superficie hepática de unos 30°. El lugar de punción fue el centro del lóbulo.

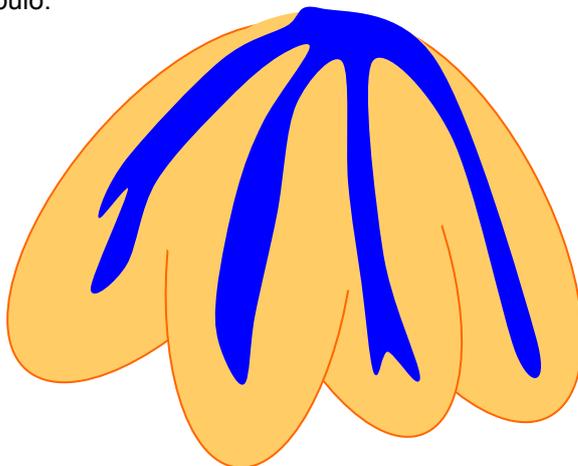


Fig. 4.1.3.4.: Hígado de cerdo, está formado por cuatro lóbulos.

6- Conexión del electrodo híbrido a las bombas de infusión de suero salino a ritmo constante de 6 ml/h. Se perfundió suero hipersalino al 20 %.

La refrigeración interna del electrodo (común en ambos aplicadores) fue llevada a cabo por una bomba peristáltica que suministra suero fisiológico frío a 0 ° c a ritmo de 20 ml/min.

Las bombas de infusión de suero comenzaron a funcionar 2 minutos antes de la conexión eléctrica con el fin de purgar los circuitos y obtener bajas impedancias de entrada.

#### 7- Colocación de los electrodos de dispersión.

Los dos aplicadores utilizan técnica monopolar de radiofrecuencia, de modo que la corriente de entrada pasa a través del electrodo y la corriente de salida se recoge en cuatro electrodos de dispersión (parches situados en la parte posterior de los animales).

RF actual se emitió durante 12 minutos en ambos grupos con el conjunto de generador para ofrecer la máxima potencia en el modo de control de impedancia (método de algoritmo de pulsos).

8- Conexión del electrodo a la fuente de RF regulable de 200 W. Modelo comercial utilizado en la clínica humana.

9- Aplicación de la RF: Se aplica la radiofrecuencia a potencia máxima con control de impedancia durante toda la sesión (12 minutos). La perfusión de suero se mantuvo constante durante el tiempo de aplicación de la RF.

Este método permite suministrar la máxima potencia hasta que la impedancia se eleva por encima de 10  $\square$  del valor de base (fenómeno roll-off). En este punto la potencia se apaga automáticamente para evitar un aumento de la temperatura local. Quince segundos más tarde, la potencia se activa automáticamente de nuevo, en un régimen de potencia inferior. Este algoritmo de pulsos permite mejorar el volumen de coagulación y la potencia suministrada (89).

#### **4.1.4 Protocolo de aplicación de Radiofrecuencia**

Se realizaron un total de 52 ablaciones, para lo que se necesitaron 13 cerdos adultos.

En cada animal se utilizaron los dos electrodos (cool-tip e híbrido) para reducir la variabilidad individual.

Realizamos una lesión por cada lóbulo hepático con alternancia de los dos métodos, introduciendo 4 cm el electrodo. Dado que existen 4 lóbulos visibles en el hígado de cerdo se realizaron

4 ablaciones en cada animal (2 de cada método). Las lesiones se realizaron próximas a la cúpula hepática con el fin de obtener suficiente volumen de parénquima. Se comenzó por el lóbulo lateral izquierdo y se continuó por los lóbulos colocados más a la derecha alternando los métodos (electrodo híbrido y cool-tip simple). Dado que ni la perfusión sanguínea ni el tamaño de los lóbulos son homogéneos en el hígado porcino (por ejemplo, los lóbulos laterales suelen ser de menor tamaño y presentar menor perfusión que los centrales), para que la exposición fuera la misma en los dos grupos, en el primer lóbulo (lateral izquierdo) se aplicó el método resultante de la apertura de un sobre cerrado tomado al azar. Una vez insertado el electrodo y tras dos minutos de perfusión de suero salino, se comenzó la aplicación de radiofrecuencia.

Se utilizó un generador de RF CC-3 (radionics) con una frecuencia de 485 kHz y 200 W de potencia máxima. Empleamos corriente pulsada (standard en la clínica), es decir, con control de impedancia a máxima potencia.

El tiempo de ablación fue de 12 minutos para ambos grupos (es el tiempo que emplean la mayor parte de autores).

En el grupo 1 se perfundió suero salino a 6 ml/h.

Un computador personal PC modelo Pentium con el software adecuado de Radionics y programa Excell permite el registro de las variables eléctricas en todo momento y su tratamiento posterior.

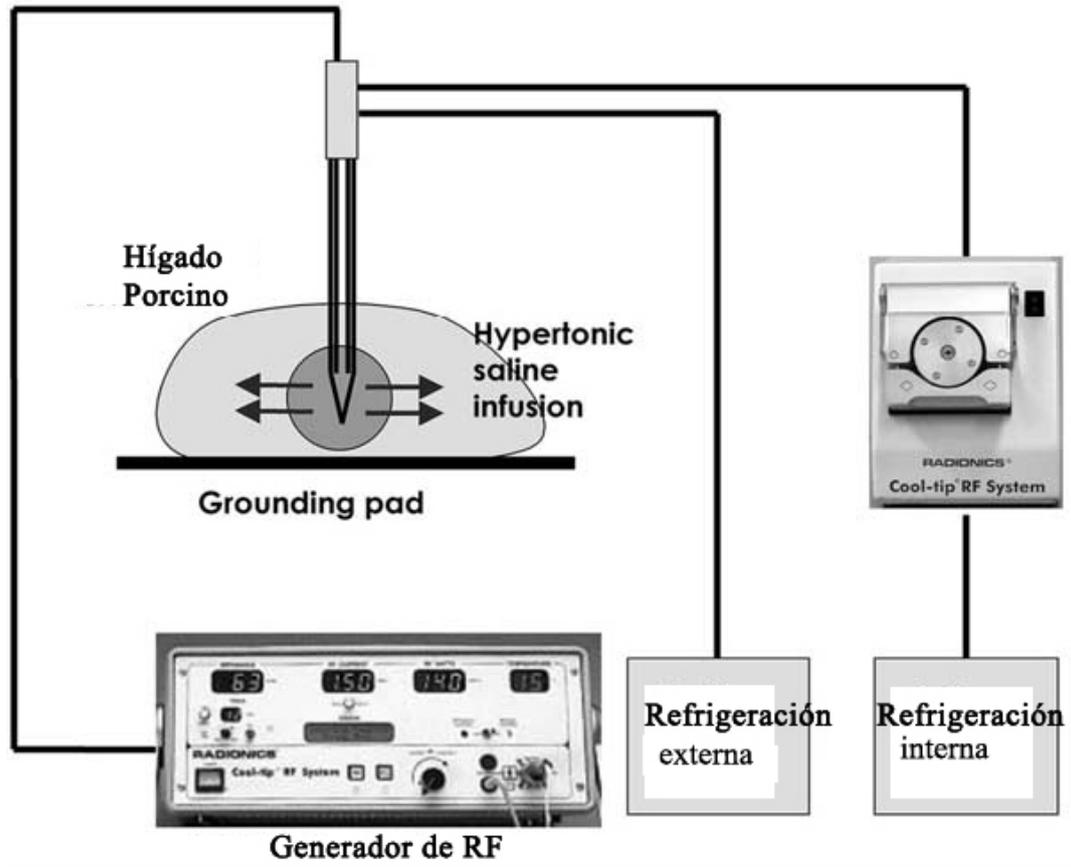


Figura : 4.1.4.1:Esquema que muestra el funcionamiento del electrodo híbrido

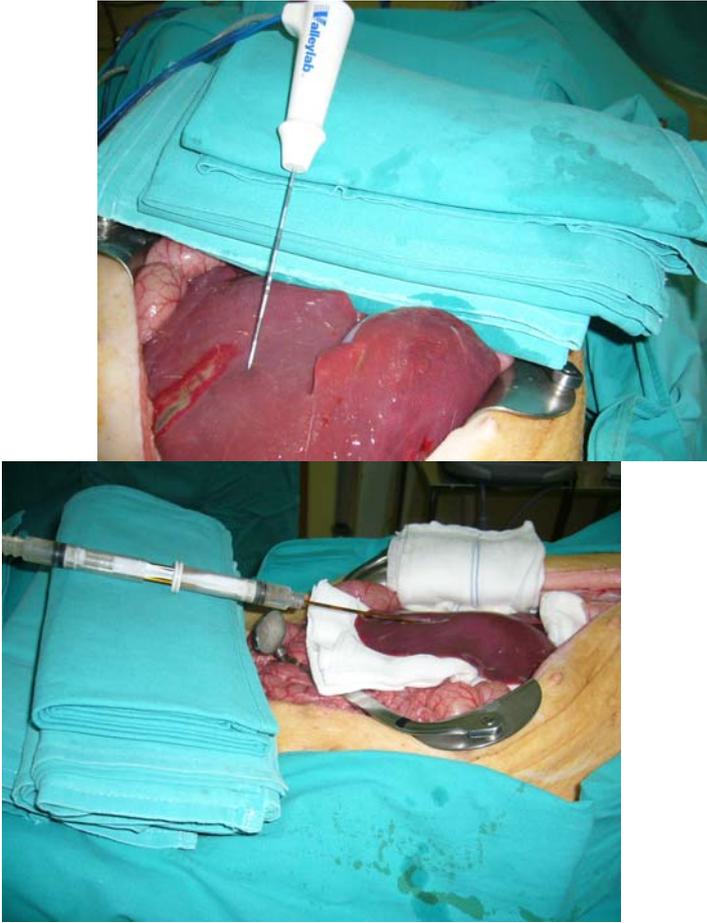


Figura 4.1.4.2: A la derecha, ablación mediante electrodo cool-tip y a la izquierda, con electrodo híbrido.

#### **4.1.5 Material**

##### **4.1.5.1 Quirófano experimental**

Dispusimos de un quirófano de cirugía experimental de la Unidad Mixta de Investigación de la Universidad de Zaragoza, con el equipamiento necesario para realizar grandes intervenciones quirúrgicas, en condiciones de esterilidad, con equipo de anestesia general completo, instrumentos de monitorización respiratoria, cardíaca y hemodinámica, así como con instrumental de laparotomía estéril.

#### 4.1.5.2 Fuente de radiofrecuencia

Se utilizó un generador convencional de 485 KHz y de 200 W de potencia máxima, (Radionics CC-1, Burlington, Mass) como los utilizados en la clínica humana, para realizar los experimentos. La fuente de radiofrecuencia se aplica a potencia máxima con control de impedancia durante toda la sesión (12 minutos).



Figura 4.1.5.2.1: Fuente de radiofrecuencia

#### 4.1.5.3 Electrodo

Se consideraron dos grupos, uno por cada tipo de aplicador:

**Grupo 1:** en el que empleamos el **nuevo aplicador híbrido** diseñado por nuestro grupo. Es un electrodo idéntico al cool-tip (sistema cerrado de refrigeración interna de la aguja), que además reparte en dos salidas el suero, a 2 mm de la aguja. La perfusión de salino fue de 6 ml/h. De manera que en la sesión de radiofrecuencia por cada una de las dos salidas la perfusión de suero salino (NaCl al 20 %) es de 3 ml/h. Las salidas de suero salino consisten en dos tubos expansibles de 14-gauge a través de las cuales se perfunde el suero.

**Grupo 2:** en el que empleamos un aplicador **cool-tip** de 17-gauge y de 3 cm

de longitud (Valleylab, Boulder, CO, USA), que presenta un sistema de enfriamiento interno con suero fisiológico a baja temperatura.

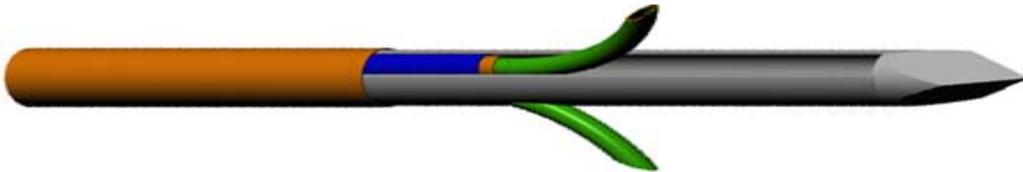
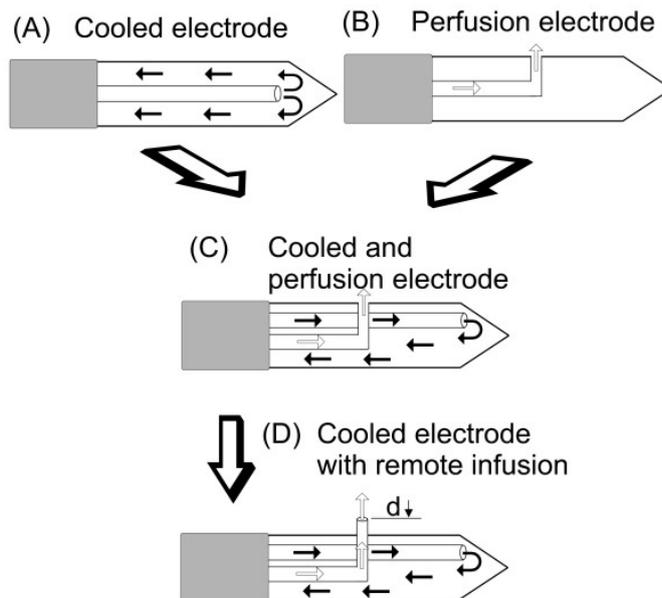


Figura 4.1.5.3.2: Electrodo híbrido, simulación del último modelo diseñado, en fase de fabricación.

Figura 4.1.5.3.3: Esquema que resume el funcionamiento de nuestro electrodo.



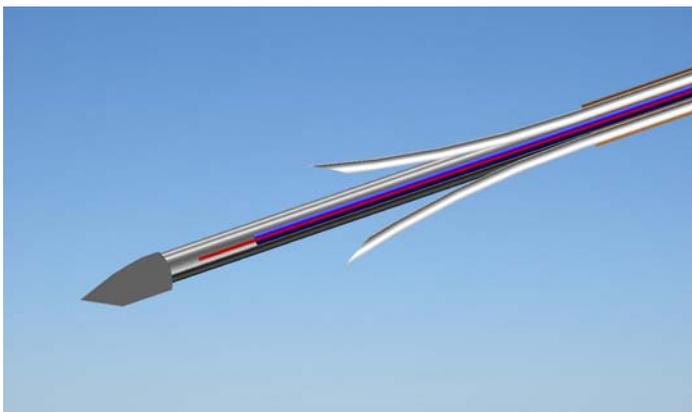




Figura 4.1.5.3.4: Electrodo híbrido utilizado en nuestro estudio. Consiste en un sistema de enfriamiento interno (similar al cool-tip) y dos tubos expansibles (14-gauge), a 2 mm de la aguja, por los que difunde suero salino a 6 ml/h (arriba esquema del electrodo, en fase de fabricación, abajo, electrodo híbrido utilizado en estudio experimental).



#### 4.1.5.4 Bombas de perfusión

Se utilizaron 2 bombas de infusión de tipo jeringa para infusión de líquidos a flujo continuo. Estas bombas suministraron suero salino a baja perfusión a través de los tubos expansibles del nuevo electrodo híbrido, a ritmo de 6 ml/h. Empleamos dos bombas Alaris IPX1 (Alaris Medical Systems, Basingstoke, Reino Unido). Se introducen 3ml/h a través de cada salida infusora, situada a 2mm de la aguja del electrodo.

El sistema de refrigeración interna (común en ambos aplicadores) fue llevado a cabo por una bomba peristáltica Watson Marlow (Wilmington, MA, USA), que suministra suero fisiológico a 0 °C a un ritmo



Figura 4.1.5.4.1: Bombas de infusión

#### 4.1.6 Estudio de la lesión coagulativa

##### 4.1.6.1 Manejo del lóbulo de ablación

Es fundamental en este estudio:

1. Laminación del hígado completo en láminas de 1 cm de espesor en sentido longitudinal, paralelo a su eje mayor y al trayecto del electrodo.

Se cortó el hígado una vez extraído del animal, comenzando perpendicular a la teórica línea del electrodo, y luego, en planos paralelos al mismo cada 1 cm con hoja larga especial.

2. Medimos los tres diámetros de la lesión con una cinta métrica.

3. Hicimos fotografías de cada lámina (rodaja) y colocamos una cinta métrica por ambas caras señalándolo siempre a la misma altura del fijador de cámara. Se utilizó cámara Nikon Coolpix P80.

4. Luego lo tratamos digitalmente con el programa 3D doctor, que permite realizar una volumetría en 3D de la lesión.

El área lesionada se asimiló a una elipse, con tres dimensiones:

- Longitud a lo largo de la vía de inserción del electrodo (Diámetro **a**)
- El eje mayor en un plano perpendicular al anterior y a la superficie hepática y en el centro del electrodo (Diámetro **b**)
- Eje perpendicular a los dos anteriores y en el centro del electrodo (Diámetro **c**)

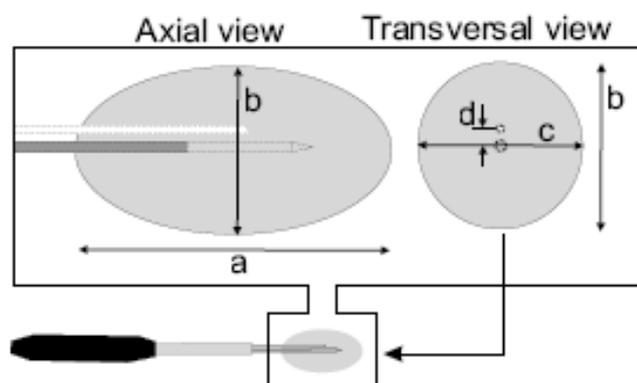


Figura 4.1.6.1.2 : Dibujo ilustrativo que muestra los tres diámetros de la lesión (a,b y c)

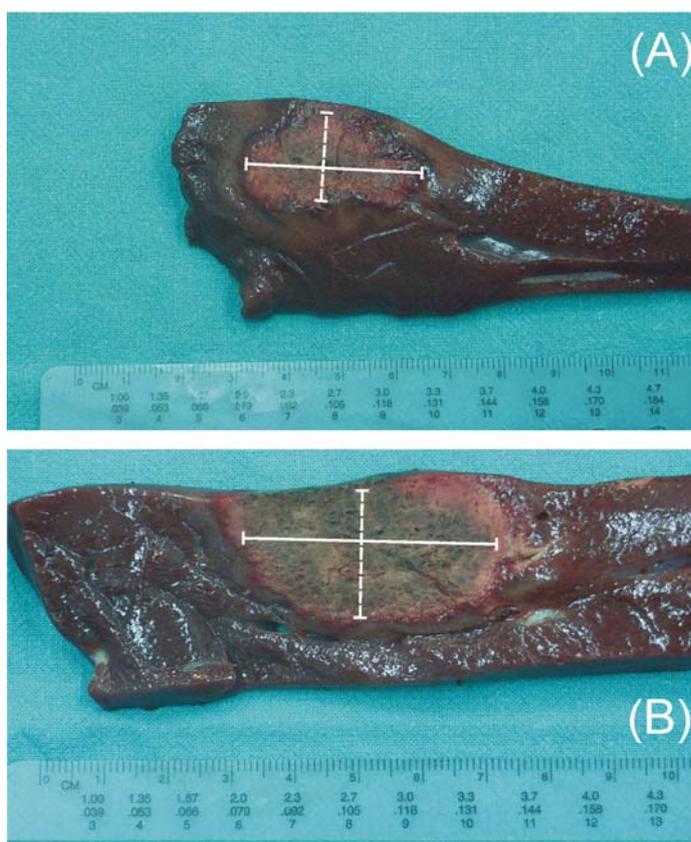


Figura 4.1.6.1.3: Vista de una pieza de necropsia, la lesión ha sido seccionada para efectuar la medición de los 3 diámetros. Se realiza medición de la zona "blanca", excuyendo la zona "roja", de hiperemia

Se estudiaron las siguientes características macroscópicas:

- Grado de "lesión perivascular hipertérmica".
- Grado de homogeneidad de la lesión ocasionada.
- Grado de carbonización tisular alrededor de los electrodos.

#### **4.1.7 Sistemas de medida de la lesión**

Se utilizaron varias técnicas para valorar las características de la lesión coagulativa y se calcularon los parámetros básicos para obtener el volumen de coagulación.

Se realizó ecografía como guía para la introducción del electrodo, así como para la visualización de la lesión hipertérmica durante el procedimiento. Una vez finalizada las cuatro ablaciones (una en cada lóbbulo hepático) se realizó ecografía de cada lesión. Se utilizó un ecógrafo de alta resolución TITAN (Sonosite, USA) con sonda lineal de 10-5 MHz y se midieron los tres diámetros de la lesión coagulativa: diámetro **a** o axial (diámetro paralelo al electrodo) y los diámetros transversos (**b** y **c**; diámetros perpendiculares al electrodo). El volumen de la lesión ( $V_{us}$ ) fue calculado como  $(1/6) \cdot a \cdot b \cdot c$  (volumen del elipsoide). Los tres valores se midieron por consenso entre dos observadores.



Figura 4.1.7.1: Ecógrafo utilizado en el estudio. Titan (Sonosite)

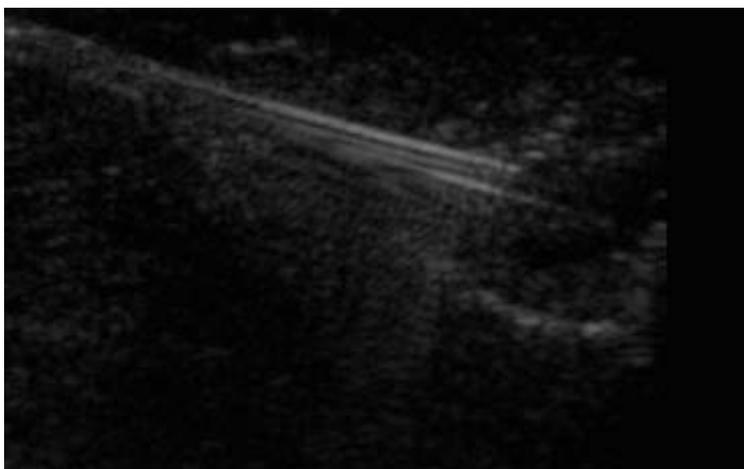


Figura 4.1.7.2: Imagen ecográfica del procemiminetto. Se utiliza como guía para realizar la ablación.

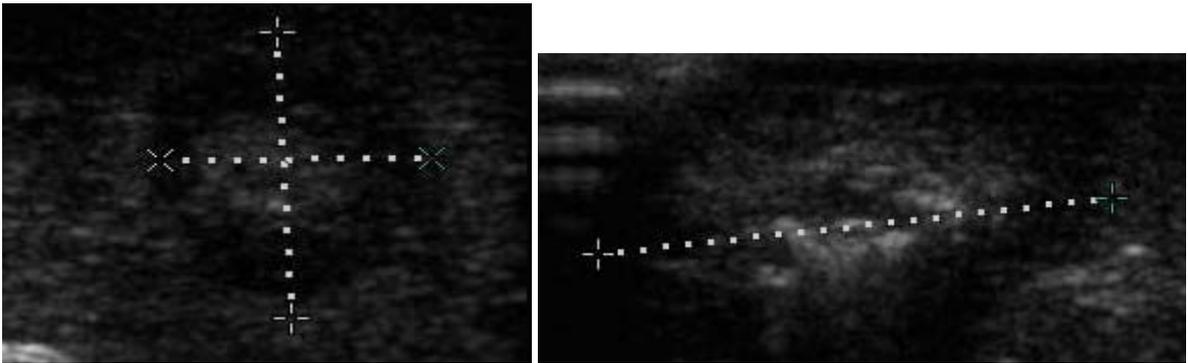


Figura 4.1.7.3: Cortes ecográficos transversal y axial de lesión coagulativa. Medición de los tres diámetros

Tras la finalización de la sesión de radiofrecuencia se practicó resonancia magnética (RM) (General Electrics, 1,5 Teslas) del hígado extraído en monobloque. Se procedió a la colocación del hígado en la posición anatómica en decúbito supino. Se realizaron secuencias T1 axial (dual echo f SPGR ) y axial T2 con supresión de la grasa (FRFSE).

Se midieron los tres diámetros de las lesiones y se calculó el volumen ( $V_{MRI}$ ) utilizando la fórmula del elipsoide.

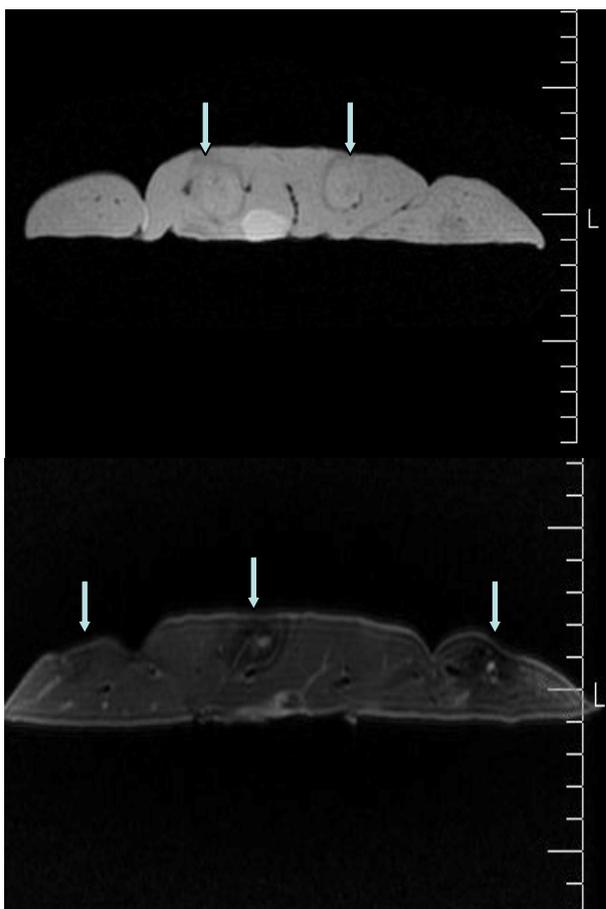


Figura 4.1.7.4: Imágenes RM axiales en las diferentes secuencias T1 axial (dual echo f SPGR ) y axial T2 con supresión de la grasa (FRFSE) .Se observan distintas lesiones, uno por cada lóbulo (flechas).

#### 4.1.7.1 Sistemas de medida y Programa de reconstrucción volumétrica

Como programa de reconstrucción volumétrica se utilizó el 3D Doctor (Able Software, Lexington, UK). El 3D Doctor es un software para PC que permite el tratamiento de la imagen para la realización de la reconstrucción volumétrica de la lesión.

Para ello utilizamos las fotografías digitales de la lesión macroscópica (láminas de 1 cm de diámetro) y las imágenes de resonancia magnética (0.5 cm de espesor). El programa nos permite realizar reconstrucciones volumétricas de las lesiones, así como valorar su forma, regularidad, cálculo del volumen y superficie.

Las imágenes digitales de RM se procesaron con el Software, creando una lesión tridimensional. Para obtener una medición más precisa se realizó segmentación y alineación de las imágenes y se trazó el área perimetral de necrosis en cada imagen axial para generar la lesión volumétrica. Se obtuvo el volumen de coagulación (VMRI-DIG), en modo Complex, por reconstrucción de los perímetros trazados en cada sección.

Tras realizar la sesión de RF se realizaron cortes en láminas de 1 cm de espesor perpendiculares al eje del aplicador y se midieron los diámetros lesionales (**a** y **b** en la zona de coagulación y **c** mediante la unión de las láminas). Las mediciones de las lesiones ni incluyeron la “zona roja”, de hiperemia. Con esos valores se calculó el volumen de coagulación ( $V_{MC}$ )(fórmula del elipsoide) y se realizaron fotografías digitales que posteriormente fueron procesadas mediante el Software 3D Doctor, para estimar el volumen de reconstrucción ( $V_{MC-DIG}$ ).

Además se incluyeron tres parámetros más: esfericidad, relación superficie/volumen y el coeficiente de variación.

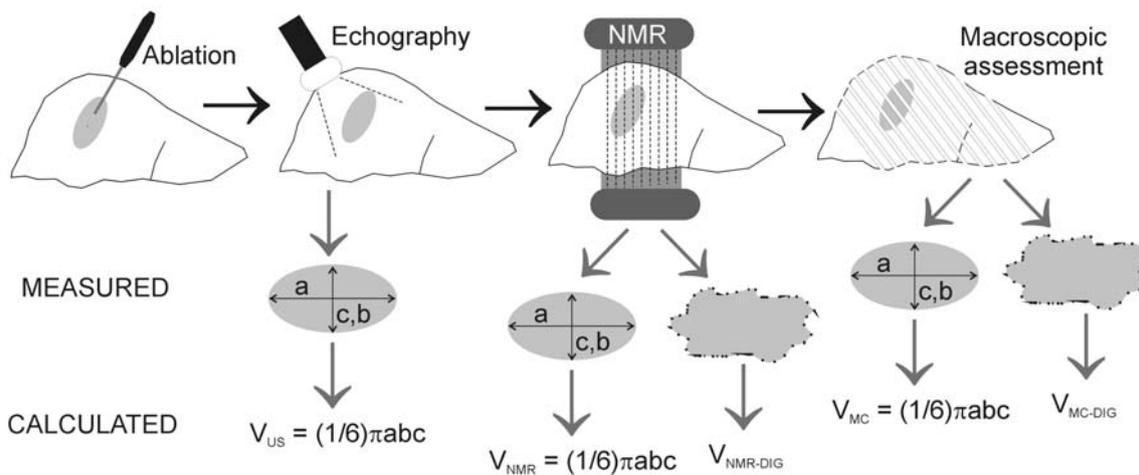


Figura 4.1.7.1.1: Dibujo esquemático del procedimiento. Diferentes técnicas empleadas para evaluar las características de la lesión de coagulación (en gris) y parámetros básicos para la obtención del volumen.

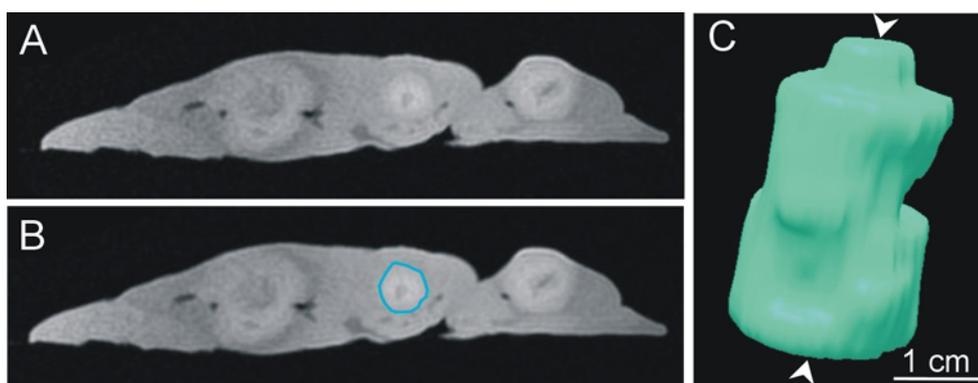


Figura 4.1.7.1.2: Volumen obtenido por reconstrucción volumétrica (C) de las imágenes de RM (A y B) de una lesión de coagulación del Grupo 2 (Cool-tip). El ejemplo corresponde a un caso de 8,56 cm<sup>3</sup>. Las cabezas de flecha señalan el eje.

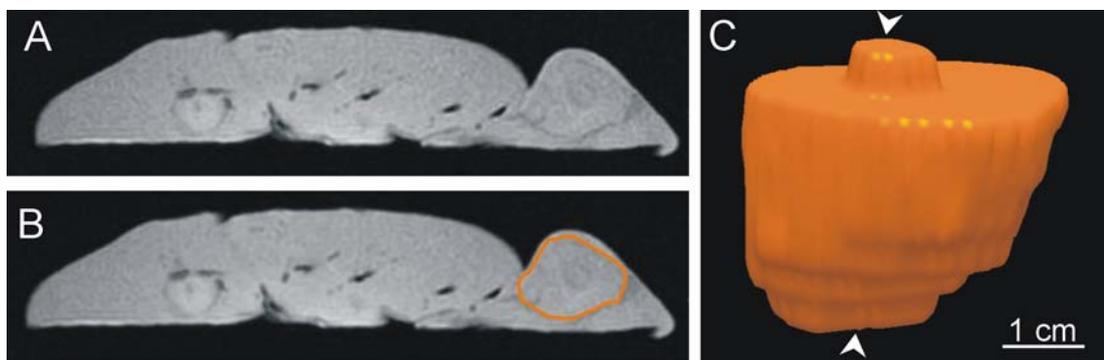


Figura 4.1.7.1.2: Volumen obtenido por reconstrucción volumétrica (C) de las imágenes de RM (A y B) de una lesión de coagulación del Grupo 1 (Híbrido). El ejemplo corresponde a un caso de 19,83 cm<sup>3</sup>. Las cabezas de flecha señalan el eje.

#### **4.1.8 Anestesia y Analgesia**

Los cerdos fueron anestesiados con Tiletamin-Zolazepam (Zoletil®) (7 mg/kg, im), Medetomidina (Domtor®) (0.03 mg/kg) y Atropina (0,04 mg/kg). Se realizará una intubación orotraqueal convencional. La anestesia general se mantuvo con Propofol (Diprivan®) (10 mg/kg) o Sevoflurane (Sevorane®) en un circuito con oxígeno y Fentanilo (Fentanest®) (0.08 mg/h). Una vena auricular se canuló para perfusión de sueros y medicación. La frecuencia respiratoria y la cardíaca, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>, derivación II del ECG, presión arterial invasiva y presión venosa central se monitorizaran durante todo el procedimiento.



Figura 4.1.8.1: Fotografía de cerdo en el quirófano. Intubación orotraqueal

#### **4.1.9 Sistemas de medida. Recogida de datos**

Se empleó el software de Radionics® para recoger las variables eléctricas: potencia, intensidad e impedancia. Adicionalmente las variables eléctricas se anotaron de manera manual cada minuto de ablación (hojas de recogida de datos).



Figura 4.1.9.1: Fotografía de los sistemas de recogida de datos



**ANALGESIA:**

**EXPERIENCIA Nº**

**OTROS TRATAMIENTOS:**

**NECROPSIA**

- Fecha:
- Peso:
- Hallazgos:
  - 
  - 
  -

○ LOCALIZACIÓN LESIÓN



**LESIÓN:**

- a:
- b:
- c:

Vol = 1/6 n.a.b.c

**HISTOLOGÍA**

- Fecha:
- Tinción:
  - 
  -
- Talado



- 
- 
- 
- 
- 

• Fotos:

Figura 4.1.9.3: Hoja de recogida de datos manual.

#### **4.1.10 Necropsia**

Una vez terminada la intervención se extubó al animal.

Se llevará a cabo el tras el procedimiento, previa anestesia general con intubación orotraqueal. Se realizará una exploración completa de la cavidad abdominal buscando complicaciones intraabdominales, extracción del hígado en monobloque y muerte del animal por exanguinación.

El cadáver fue tratado como un residuo biológico convencional, conservado en cámara frigorífica hasta su incineración.

## **4.2 VARIABLES**

Las siguientes variables fueron objeto de estudio:

- La potencia inicial, media y final.
- La potencia media corregida
- La energía total administrada
- La energía volumétrica ( $E_{vol}$ )
- La intensidad inicial, media y final.
- Número de roll-offs
- Los diámetros (a, b y c) del elipsoide (medidos macroscópicamente, por ecografía y resonancia magnética).
- El volumen de la lesión producida (Vol) (medidos macroscópicamente, por ecografía y resonancia magnética).

- El volumen de reconstrucción de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La superficie de reconstrucción de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La relación superficie/volumen de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La esfericidad de la lesión.

#### **4.2.1 Potencia (W)**

Se tomaron las cifras de

a. potencia inicial

b. potencia media ( $P_m$ ): calculada como el valor medio a lo largo de todo el periodo de ablación ( $T_{total}$ ).

c. potencia final

Los datos se obtienen del registro manual (cada minuto) y del registro realizado por computador (recogidos en cada instante o potencia instantánea  $P(t)$ ).

$$P_{media} = \frac{1}{T_{total}} \int_0^{T_{total}} P(t) dt$$

#### **4.2.2 Potencia media corregida ( $P_m^*$ )**

El método de corriente empleado (control de impedancia a máxima potencia) permite suministrar la máxima potencia hasta que la impedancia se eleva por encima de 10 % del valor de base (fenómeno roll-off). En este punto la potencia se apaga automáticamente para evitar un

aumento de la temperatura local. Quince segundos más tarde, la potencia se activa automáticamente de nuevo, en un régimen de potencia inferior.

Durante los periodos de desconexión (fenómeno roll-off), de 15 segundos de duración, la potencia cae a 0 W.

Por ello, calculamos la potencia media sin tener en cuenta los periodos de desconexión. Da una información sobre la potencia deliverada cuando el generador de RF está actuando.

El número de periodos de desconexión corresponde con el número de roll-off ( $R$ ) -1, y cada periodo dura 15 segundos.

$$P^*_{media} = \frac{1}{T_{total} - (R-1) \cdot 15} \int_0^{T_{total}} P(t) dt$$

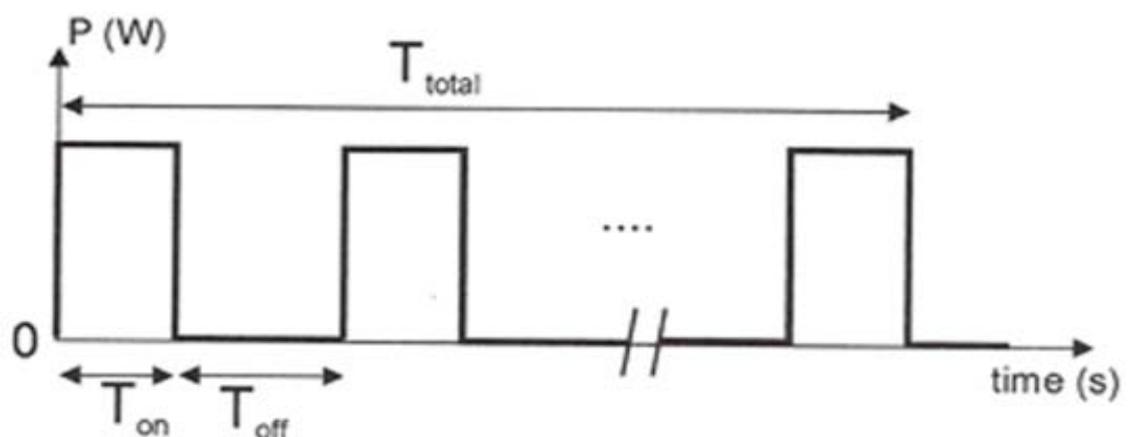


Figura 4.2.2.1: Esquema de la potencia media corregida. Existen periodos de desconexión en los que la potencia es de 0 W ( $T_{off}$ ), representa la potencia media sin considerar los periodos de desconexión.

### 4.2.3 Energía total emitida (J)

Se calculó mediante la siguiente fórmula:  $\varepsilon = P t$

Siendo  $t$  el tiempo de la aplicación de una potencia constante.

Cuando la potencia no era constante a lo largo del experimento, la energía total emitida en cada experimento se calculó determinando el sumatorio de los intervalos de tiempo donde dicha potencia sea constante:

$$\text{Energía} = \int_0^{T_{total}} P(t)dt$$

#### **4.2.4 Intensidad Ix (A)**

Obtenida de la lectura del amperímetro digital cuando exista una modificación apreciable y en el minuto 1 y 12 de cada experimento.

$I = V/R$ , donde V es la tensión y R, la resistencia (impedancia)

#### **4.2.5 Diámetros y volumen de la lesión hipertérmica generada (cm, cc)**

Se valoraron los 3 diámetros del elipsoide (a, b y c).

El diámetro "a" coincide con la dirección de punción del electrodo, el diámetro "b" es perpendicular al electrodo y a las superficies superior e inferior hepáticas y el diámetro "c" es perpendicular al electrodo y paralelo a las superficies hepáticas superior e inferior.

Se realizaron mediciones de los tres diámetros en la pieza macroscópica y en la lesión visualizada mediante ecografía y resonancia magnética.

Valoramos el tamaño final de la lesión alcanzada al final del experimento, ya sea pseudoesferoidal o elipsoidal, a partir de los diámetros promedio.

Para ello se empleó la fórmula del volumen del elipsoide:

$$\text{Vol} = \frac{1}{6} \pi abc$$

#### 4.2.6 Coeficiente de variabilidad

El coeficiente de variabilidad (CV), definido como:

$CV = DSVol / MVol$ , donde DSVol, es la desviación estándar y MVol, la media (referido al volumen lesional)

Da una medida de la variabilidad y predicibilidad del volumen de lesión.

#### 4.2.7 Energía volumétrica; Evol (J/cc)

Energía necesaria para generar un centímetro cúbico de necrosis por coagulación,

$$\mathcal{E}_{Vol} = \frac{\sum_{x=1}^{x=x_f} P_x t_x}{V_{ol}}$$

#### 4.2.8 Volumen de reconstrucción (cc)

Se calculó el volumen de reconstrucción mediante el programa informático 3D-Doctor.

Se obtuvo de la reconstrucción volumétrica de las imágenes fotográficas obtenidas de la lesión macroscópica (láminas de 1cm de espesor) y de las imágenes de resonancia magnética (de 0,5 cm de espesor).

#### 4.2.9 Superficie de reconstrucción (cm<sup>2</sup>)

Se calculó la superficie de las lesiones tras la reconstrucción volumétrica mediante el programa informático 3D-Doctor.

#### **4.2.10 Número de roll-offs**

Se calcularon el total de los periodos de desconexión (roll-off), cuya duración es constante, de 15 segundos, durante toda la ablación.

#### **4.2.11 Esfericidad (shape)**

Se calculó la esfericidad de las lesiones, definida como (186): el cociente entre el diámetro a y la mitad de la suma de los diámetros a y b. Las lesiones son más esféricas cuanto más próximo a la unidad (esfera) sea este cociente. Un valor >1 implica que el diámetro mayor es paralelo al electrodo y valores <1, implican que el diámetro mayor es perpendicular al electrodo.

$$\text{Esfericidad} = \frac{a}{\frac{a+b}{2}}$$

#### **4.2.12 Relación superficie/volumen**

La relación superficie/volumen, basada en el principio de Cavalieri (13), da una medida de la regularidad de las lesiones. Las lesiones más regulares son aquellas que presentan menor superficie para el mismo volumen, es decir, cuanto menor sea el cociente entre superficie y volumen, la lesión es más regular.

### 4.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Puesto que la variable diámetro menor de la lesión de la ablación es la que con mayor grado determina el riesgo de recidiva por fracaso del tratamiento (115), la consideramos la variable de estudio.

Para su determinación en el grupo control (2, cool-tip), tomamos los valores de estudios anteriores en la bibliografía (163) y en el grupo 1 (electrodo híbrido) de estudios previos de nuestro equipo (24,25).

Aunque el experimento con el que se obtuvieron los datos para el electrodo híbrido, se hicieron con alto flujo de infusión (en principio más eficaz) en aquél experimento no se empleó corriente pulsada, más eficaz, que sí se utilizó en nuestro estudio. Por ello, creemos que el efecto de uno de los fenómenos compensa el otro.

Creemos pues, que probablemente la cifra obtenida en ese experimento puede ser una buena estimación de lo que puede salir en este estudio y obtuvimos:

Grupo 1(electrodo híbrido): 3,11+-0,72 cm

Grupo 2 (cool-tip): 2,64+-0,59 cm

Determinamos la diferencia de medias mínima que deseamos detectar o diferencia clínica relevante (DCR), que en nuestro estudio es  $3,11-2,64 = 0,47$  cm.

Asumimos una misma desviación estándar (SD) para cada grupo, puesto que el número de cerdos en cada uno de ellos es igual y obtuvimos la menor de los dos grupos, que es 0,59 cm.

La diferencia estandarizada se define como el cociente entre DCR y SD, en nuestro caso:

$$0,47/0,59= 0,79$$

El tamaño muestral del estudio se calculó en cada grupo aceptando un error bilateral del 5% y una potencia del 80% mediante la fórmula propuesta por Lehr (119)

$$N = 16/SMD^2$$

Donde SMD es la diferencia estandarizada entre las dos medias comparadas.

En nuestro estudio:

$$N= 16/0,79^2$$

N= 26

Donde N es el número de casos por grupo. En total necesitamos 52 ablaciones, dada que cada cerdo tiene cuatro lóbulos y se realizó una ablación por lóbulo necesitamos 13 animales.

#### 4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las siguientes variables serán objeto de estudio estadístico:

- La potencia inicial, media y final.
- La potencia media corregida
- La energía total administrada
- La energía volumétrica ( $E_{vol}$ )
- La intensidad inicial, media y final.
- Número de roll-offs
- Los diámetros (a, b y c) del elipsoide (medidos macroscópicamente, por ecografía y resonancia magnética).
- El volumen de la lesión producida (Vol) (medidos macroscópicamente, por ecografía y resonancia magnética).
- El volumen de reconstrucción de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La superficie de reconstrucción de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La relación superficie/volumen de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La esfericidad de la lesión.

#### **4.4.1 Estadística descriptiva**

Se muestran, por grupos (HÍBRIDO y CT), las diferentes variables incluyendo:

- Tamaño muestral (N)
- Media
- Desviación estándar (DS)
- Intervalo de confianza (IC) del 95%
- Coeficiente de variación (CV)

#### **4.4.2 Estadística inferencial**

Se hizo estudio comparativo y de correlación entre grupos para variables de tipo continuo.

Se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las diferentes variables tenían una distribución normal.

El test de t de Student y la prueba de U de Mann-Whitney se utilizaron para determinar la existencia de diferencias significativas ( $p < 0,05$ ), entre grupos.

También se usó análisis de regresión lineal entre las diferentes variables, obteniendo el coeficiente de regresión ( $r^2$ ).

El estudio estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 17.0 (SPSS, Chicago, IL).

## **5. RESULTADOS**

---

### **5.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las siguientes variables serán objeto de estudio estadístico:

- La potencia inicial, media y final.

- La potencia media corregida
- La energía total administrada
- La energía volumétrica ( $E_{vol}$ )
- La intensidad inicial, media y final.
- Número de roll-offs
- Los diámetros (a, b y c) del elipsoide (medidos macroscópicamente, por ecografía y resonancia magnética).
- El volumen de la lesión producida (Vol) (medidos macroscópicamente, por ecografía y resonancia magnética).
- El volumen de reconstrucción de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La superficie de reconstrucción de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La relación superficie/volumen de la lesión macroscópica y en resonancia magnética.
- La esfericidad de la lesión.

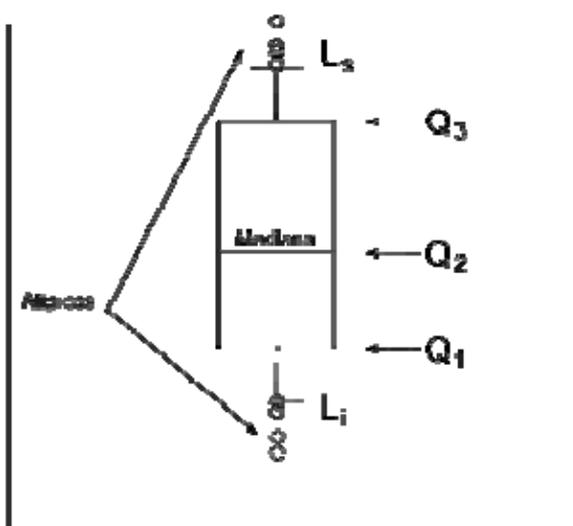
### **5.1.1 Estadística descriptiva**

Se muestran, por grupos (HÍBRIDO y Cool-tip (CT)), las diferentes variables incluyendo:

- Tamaño muestral (N)
- Media
- Desviación estándar (DS)
- Intervalo de confianza (IC) del 95%
- Coeficiente de variación (CV)

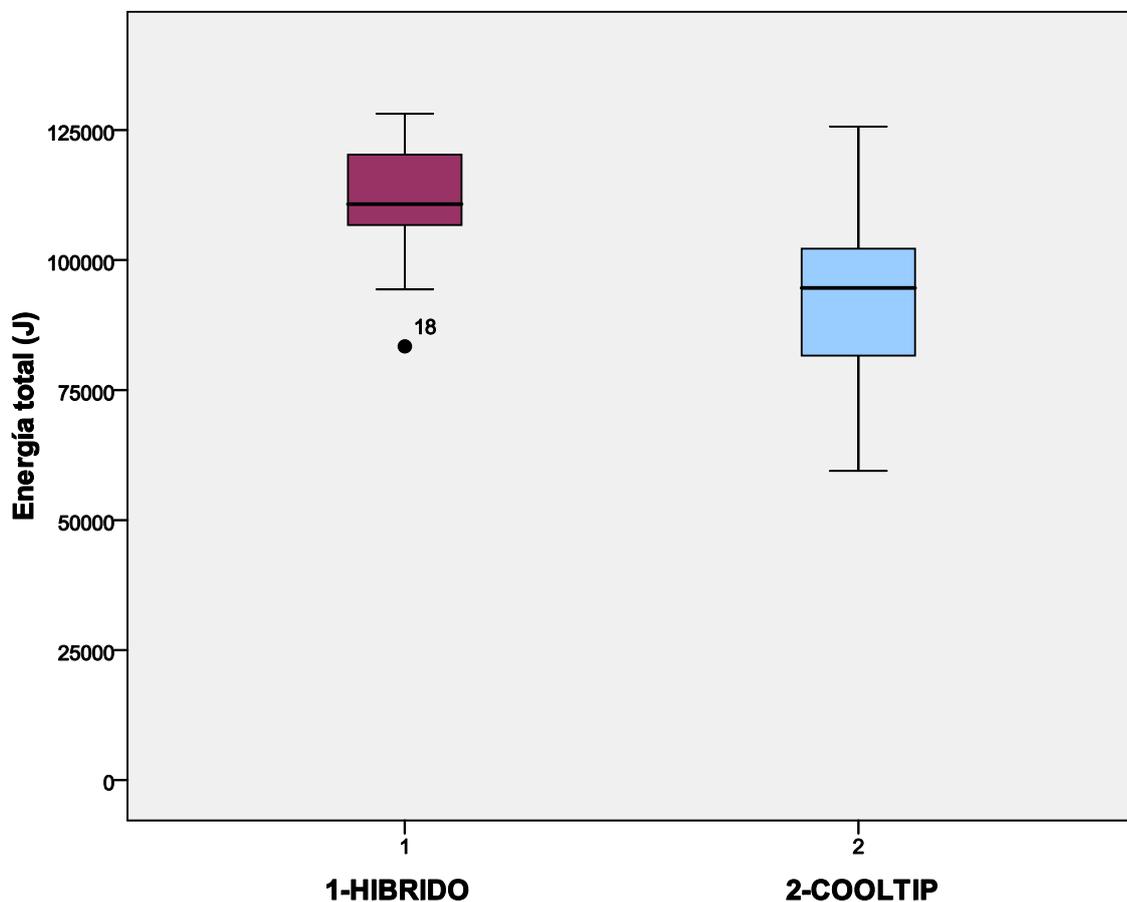
Se añaden gráficas que muestran las diferentes variables por grupos (box-plot). El box-plot es un gráfico, basado en cuartiles, mediante el cual se visualiza un conjunto de datos. Está compuesto por un rectángulo, la "caja", y dos brazos, los "bigotes".

Es un gráfico que suministra información sobre los valores mínimo y máximo, los cuartiles Q1, Q2 o mediana y Q3, y sobre la existencia de valores atípicos y la simetría de la distribución. Q1 es el valor de la distribución que deja a la izquierda el 25% de los datos, Q2 o mediana, el valor de la distribución que deja a la izquierda el 50% y Q3, el valor de la distribución que deja a la izquierda el 75% de los datos. El rango intercuartílico es  $Q3-Q1$ .  $L_i$  y  $L_s$  identifican los valores atípicos, son aquellos inferiores a  $Q1-1.5*IQR$  o superiores a  $Q3+1.5*IQR$ . Además, se pueden considerar valores extremadamente atípicos aquellos que exceden  $Q1-3*IQR$  o  $Q3+3*IQR$ .



### 5.1.1.1 Energía total (recogida manual de datos)

Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
HÍBRIDO	24	111985,2	10715,36	107460,45 a 11650,91	9,57 %
<b>Energía total</b>					
CT	24	92511,6	14650,99	86325,03 a 98698,17	15,83%

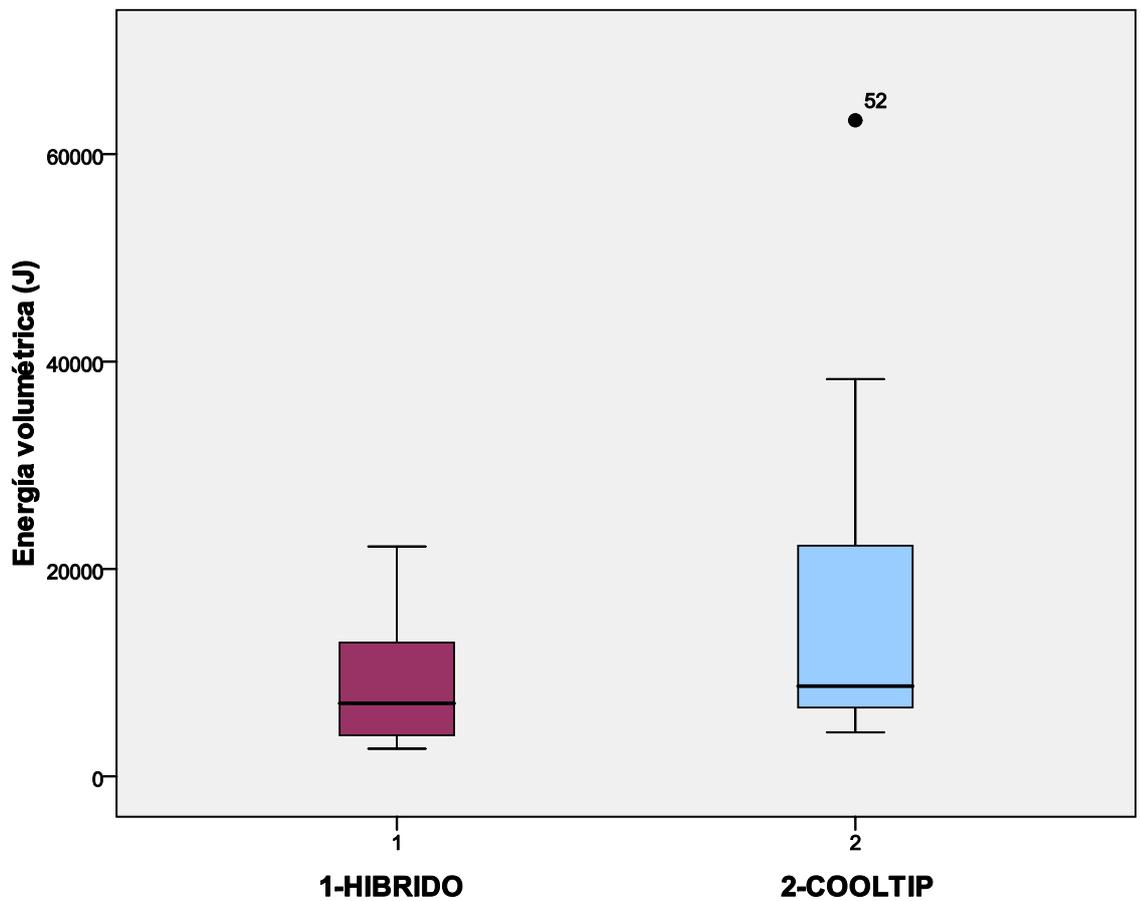


Los valores máximos de energía total administrada se obtuvieron en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $111985,2 \text{ J} \pm 10715,36$ , y un coeficiente de variación (CV) de 9,57%. Los valores oscilaron entre 107460,45 a 11650,91 J.

La energía total administrada en el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $92511,6 \pm 14650,99$ , y un coeficiente de variación (CV) de 15,83%. Los valores oscilaron entre 86325,03 a 98698,17 J.

### 5.1.1.2 Energía volumétrica (recogida manual de datos)

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Energía volumétrica	HÍBRIDO	24	8838,72	5822,39	6380,13 a 11297,3	65,87%
	CT	23	15799,57	14086,96	9707,9 a 21891,2	89,16%

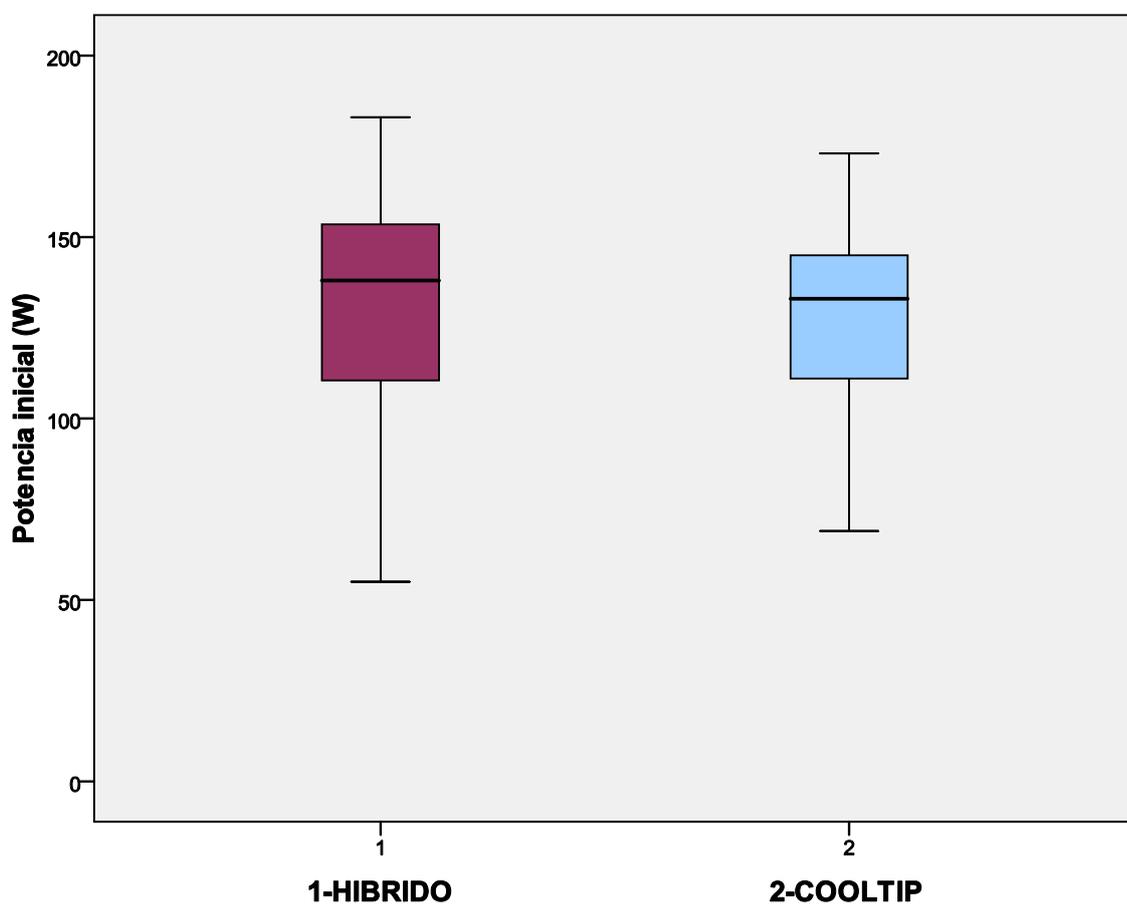


La energía volumétrica; energía necesaria para obtener un centímetro cúbico de necrosis por coagulación, fue máxima en el grupo 2 (CT) con una media de  $15799,57 \text{ J/cc} \pm 14086,96$ , y un coeficiente de variación (CV) de 89,16%. Los valores oscilaron entre 9707,9 a 21891,22 J/cc.

La energía volumétrica en el grupo 1 (HÍBRIDO) fue menor, con una media de  $8838,72 \text{ J/cc} \pm 5822,39$ , y un coeficiente de variación (CV) de 65,87%. Los valores oscilaron entre 6380,13 a 11297,3 J/cc.

### 5.1.1.3 Potencia inicial (recogida manual de datos)

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Potencia inicial	HÍBRIDO	24	131,62	33,41	117,51 a 145,73	25,38%
	CT	24	128,50	23,91	118,40 a 138,59	18,61%

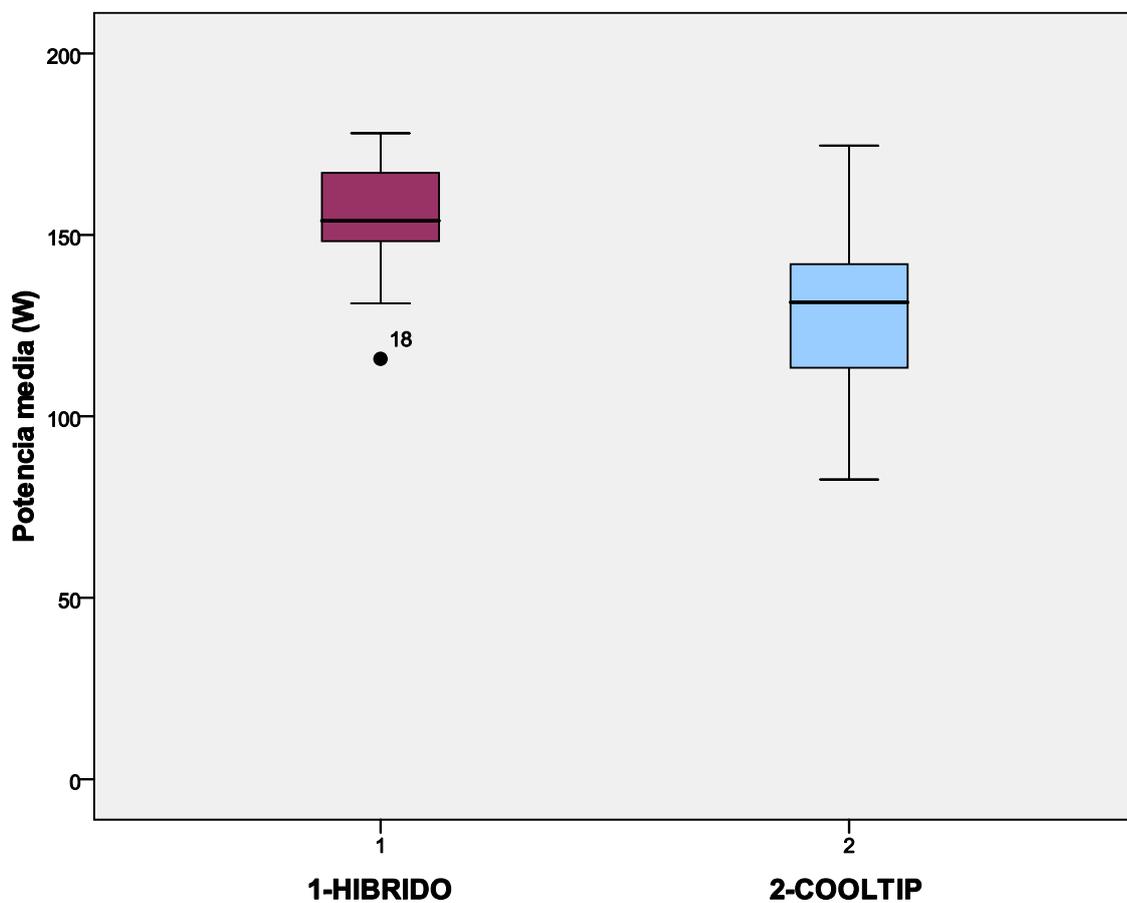


La potencia inicial obtuvo los valores máximos en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 131,62 W  $\pm$  33,41 , y un coeficiente de variación (CV) de 25,38% .Los valores oscilaron entre 117,51 a 145,73W.

La potencia inicial en el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $128,50 \text{ W} \pm 23,91$ , y un coeficiente de variación (CV) de 18,61%. Los valores oscilaron entre 118,40 a 138,59 W.

#### 5.1.1.4 Potencia media (recogida manual de datos)

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Potencia media	HÍBRIDO	24	155,53	14,88	149,25 a 161,82	9,57%
	CT	24	128,48	20,35	119,89 a 137,08	15,84%

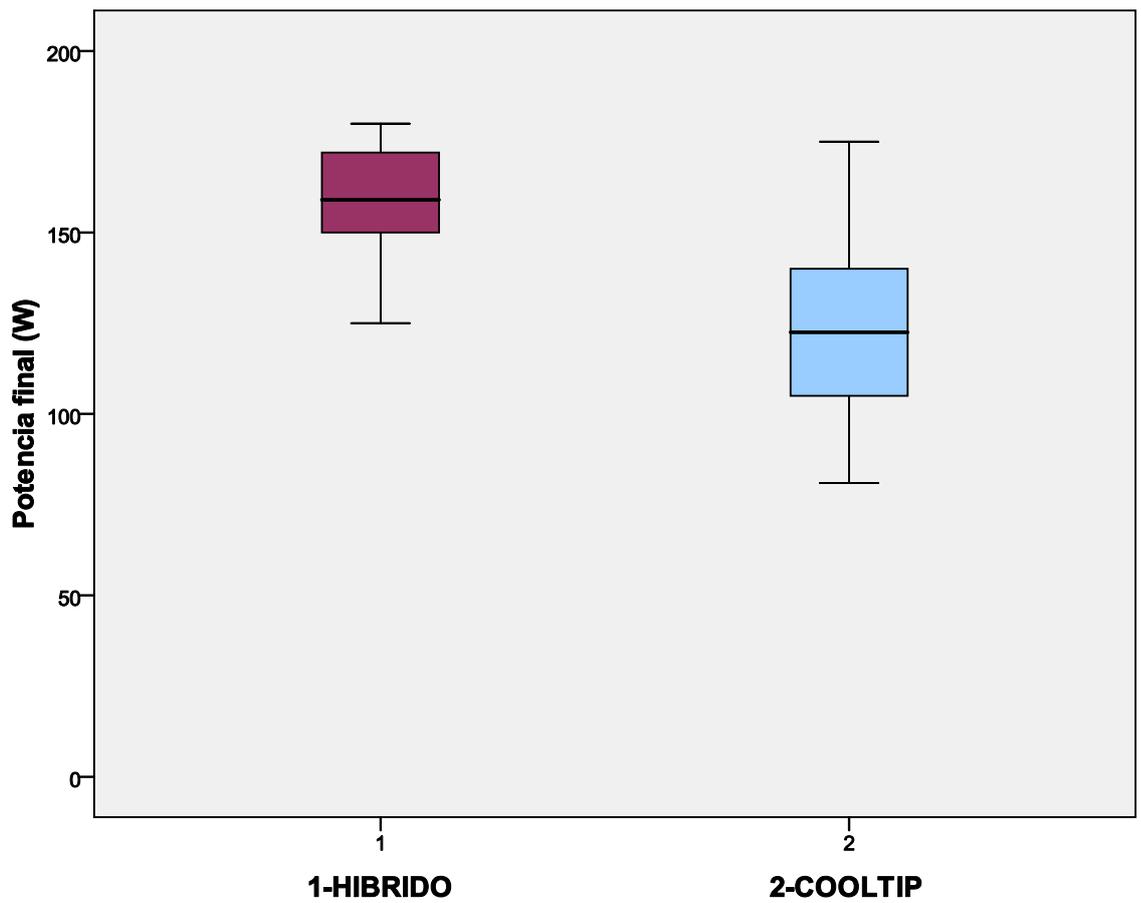


La potencia media obtuvo los valores máximos en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $155,53 \text{ W} \pm 14,88$  , y un coeficiente de variación (CV) de  $9,57\%$  .Los valores oscilaron entre  $149,25$  a  $161,82 \text{ W}$ .

La potencia media en el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $128,48 \text{ W} \pm 20,35$  , y un coeficiente de variación (CV) de  $15,84\%$ . Los valores oscilaron entre  $119,89$  a  $137,08 \text{ W}$ .

### 5.1.1.5 Potencia final (recogida manual de datos)

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Potencia final	HÍBRIDO	24	159,37	14,25	153,35 a 165,39	8,94%
	CT	24	123,16	23,95	113,04 a 113,04	19,44%

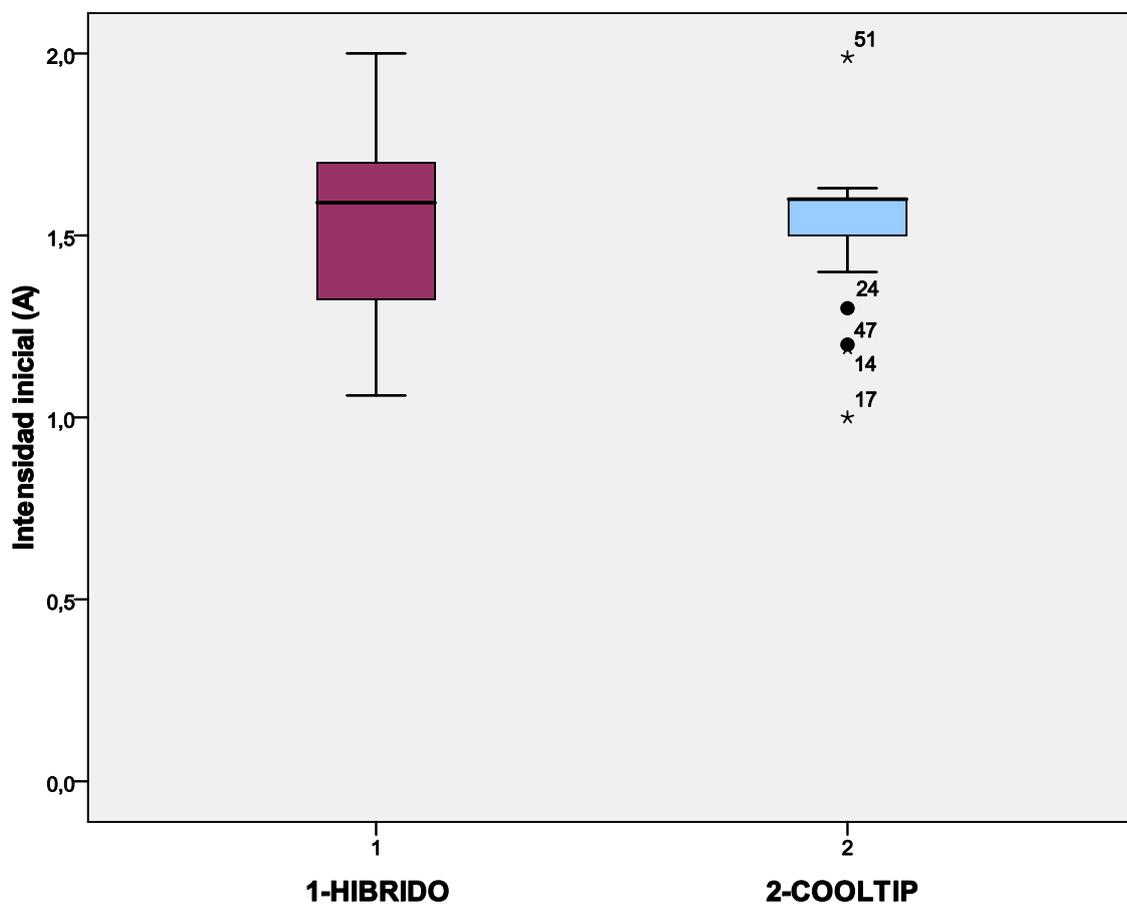


La potencia final obtuvo los valores máximos en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $159,37W \pm 14,25$  , y un coeficiente de variación (CV) de 8,94% .Los valores oscilaron entre 153,3557 a 165,3943W.

La potencia final en el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $123,16 W \pm 23,95$  , y un coeficiente de variación (CV) de 19,44%. Los valores oscilaron entre 113,04 a 113,04W.

#### 5.1.1.6 Intensidad inicial (recogida manual de datos)

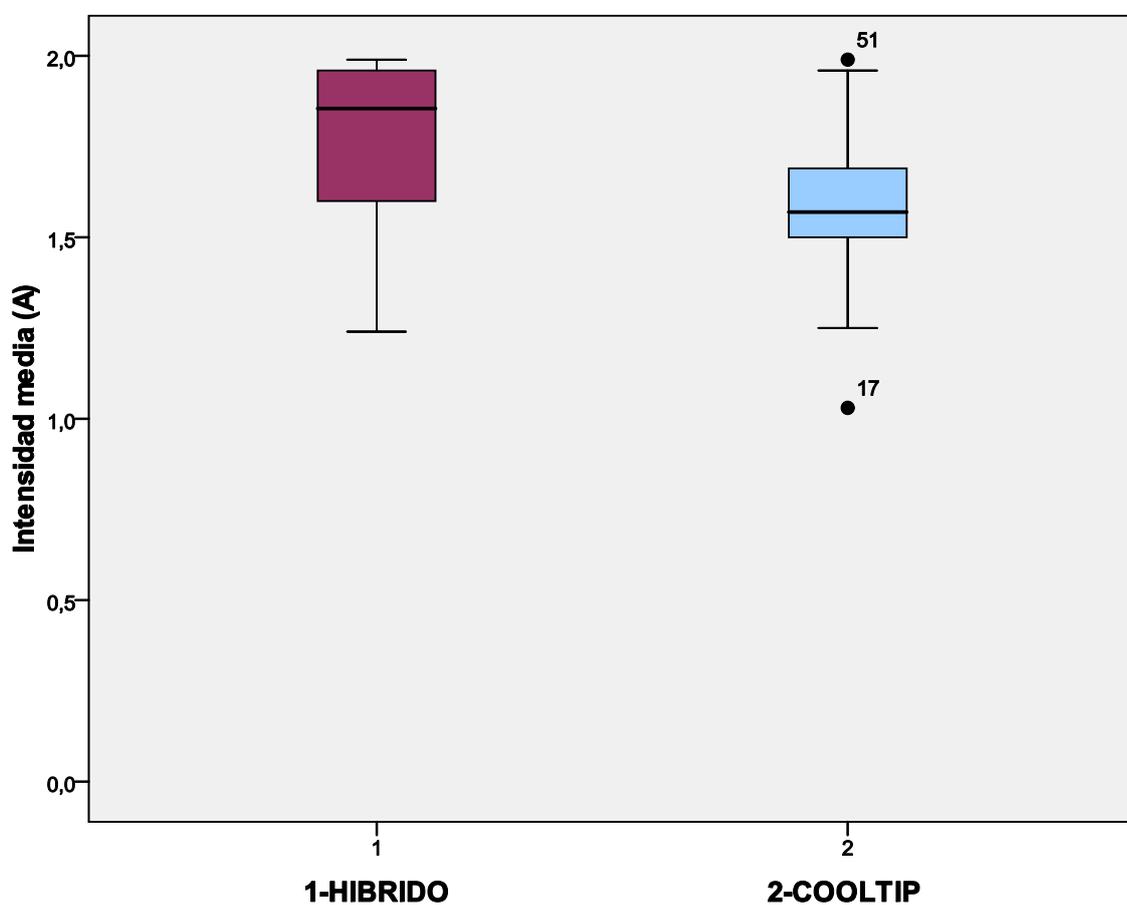
	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Intensidad inicial	HÍBRIDO	24	1,54	0,27	1,43 a 1,66	17,53%
	CT	24	1,52	0,19	1,44 a 1,60	12,5%



La intensidad inicial obtuvo los valores máximos en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $1,54 \text{ A} \pm 0,27$ , y un coeficiente de variación (CV) de 17,53%. Los valores oscilaron entre 1,43 a 1,66 A. En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $1,52 \text{ A} \pm 0,193$ , y un coeficiente de variación (CV) de 12,5%. Los valores oscilaron entre 1,44 a 1,60 A.

#### 5.1.1.7 Intensidad media (recogida manual de datos)

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Intensidad media	HÍBRIDO	24	1,76	0,23	1,67 a 1,86	13,07%
	CT	24	1,59	0,22	1,5 a 1,68	13,83%

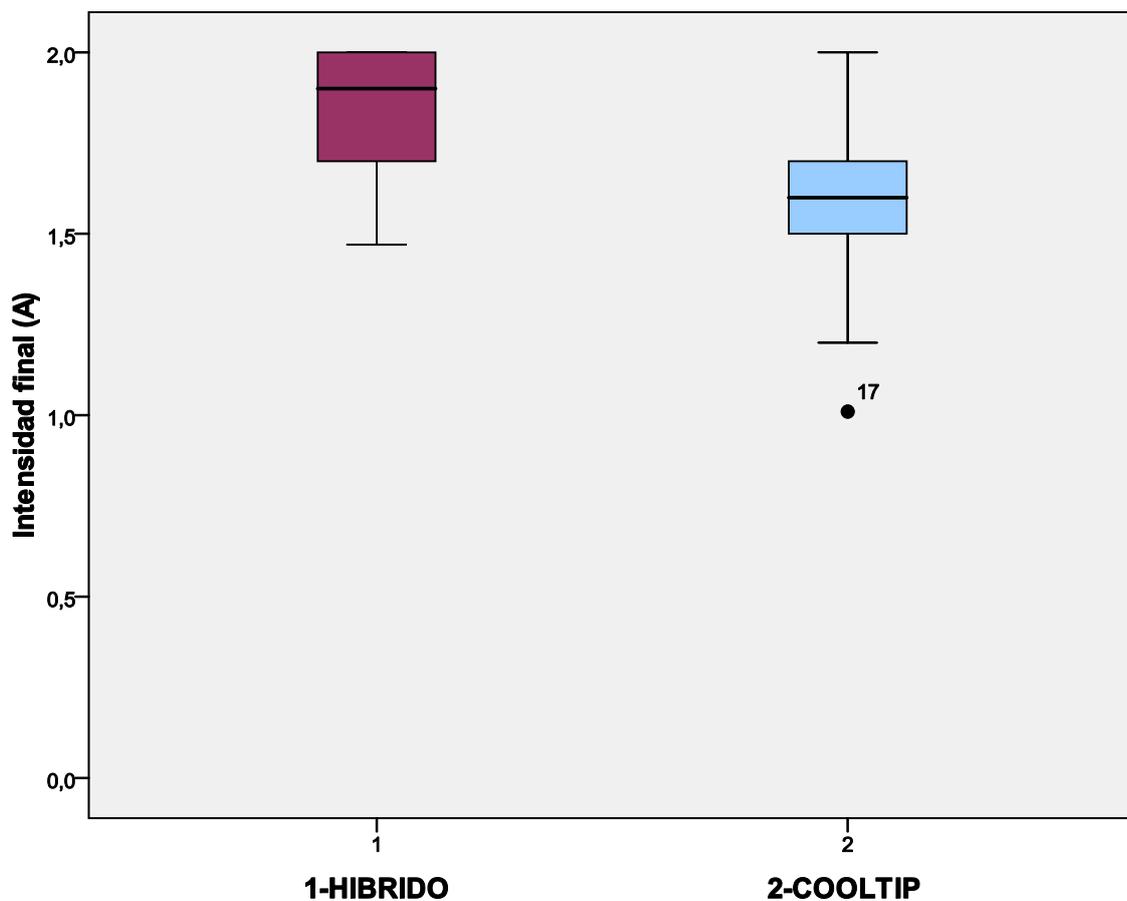


La intensidad media obtuvo los valores máximos en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 1,76 A  $\pm$  0,23, y un coeficiente de variación (CV) de 13,07%. Los valores oscilaron entre 1,67 a 1,86 A.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $1,59 \text{ A} \pm 0,22$ , y un coeficiente de variación (CV) de 13,83%. Los valores oscilaron entre 1,5 a 1,68 A.

#### 5.1.1.8 Intensidad final (recogida manual de datos)

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coeficiente de variación (CV)
Intensidad final	HÍBRIDO	24	1,83	0,19	1,75 a 1,91	10,38%
	CT	24	1,59	0,23	1,49 a 1,69	14,46%

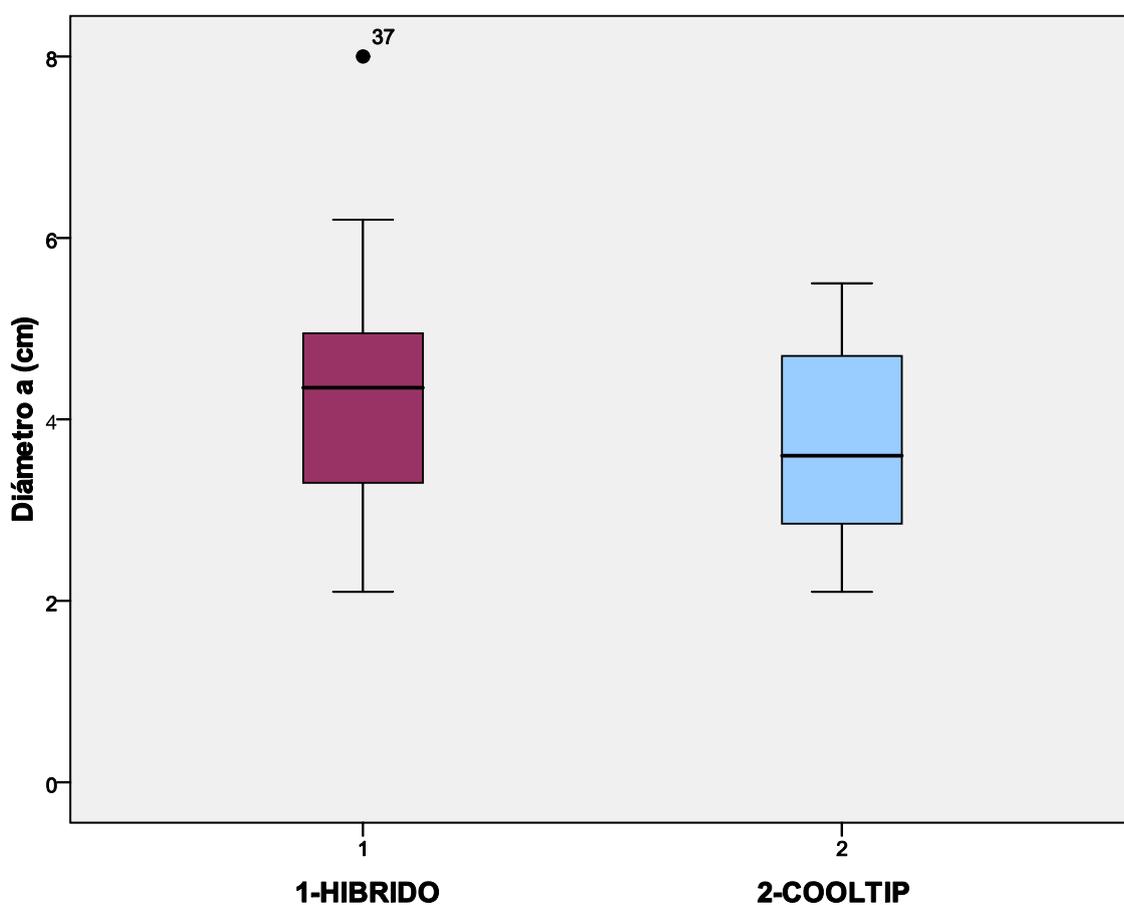


La intensidad final obtuvo los valores máximos en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $1,83A \pm 0,19$ , y un coeficiente de variación (CV) de 10,38%. Los valores oscilaron entre 1,75 a 1,91 A.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $1,59 A \pm 0,23$ , y un coeficiente de variación (CV) de 14,46%. Los valores oscilaron entre 1,49 a 1,69 A.

#### 5.1.1.9 Diámetro a

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Diámetro a	HÍBRIDO	24	4,28	1,34	3,7 a 4,82	31,22%
	CT	23	3,73	1,01	3,31 a 4,21	28%

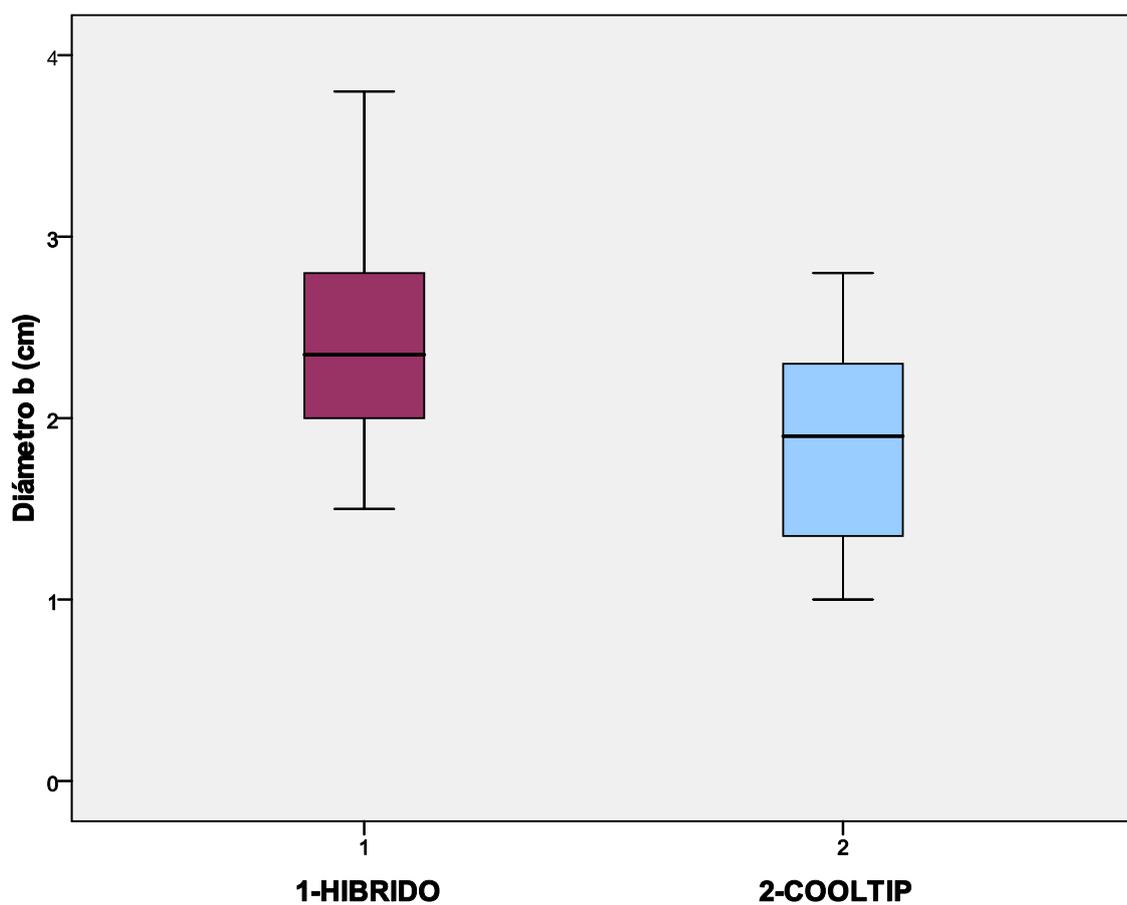


El diámetro a medido macroscópicamente fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 4,28 cm  $\pm$  1,34 , y un coeficiente de variación (CV) de 31,22% .Los valores oscilaron entre 3,7 a 4,82 cm.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de 3,73 cm  $\pm$  1,01 , y un coeficiente de variación (CV) de 28%. Los valores oscilaron entre 3,31 a 4,21 cm.

### 5.1.1.10 Diámetro b

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Diámetro b	HÍBRIDO	24	2,46	0,61	1,63 a 2,10	24,89%
	CT	23	1,85	0,55	1,63 a 2,14	29,57%

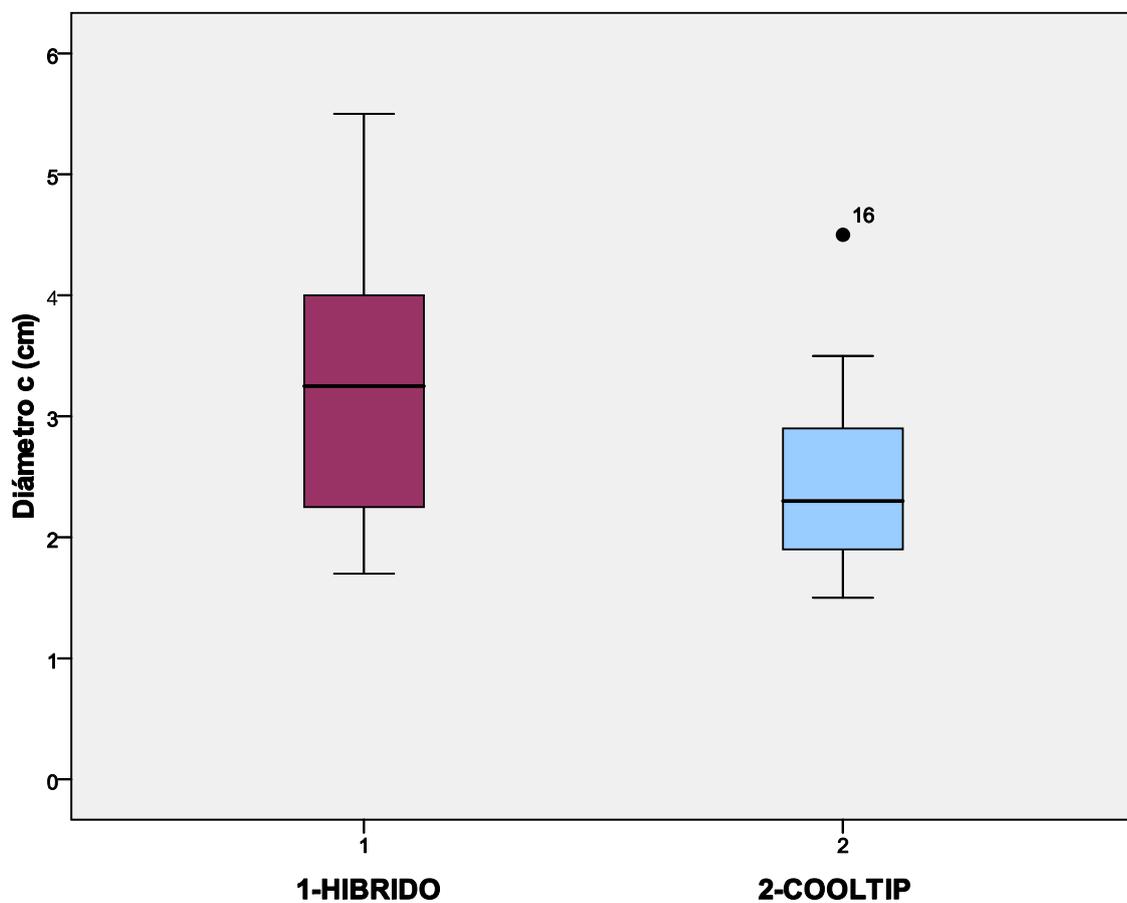


El diámetro b medido macroscópicamente fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 2,46 cm  $\pm$  0,61 , y un coeficiente de variación (CV) de 24,89% .Los valores oscilaron entre 1,63 a 2,10 cm.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de 1,85 cm  $\pm$ 0,55 , y un coeficiente de variación (CV) de 29,57%. Los valores oscilaron entre 1,63 a 2,14 cm.

#### 5.1.1.11 Diámetro c

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Diámetro c	HÍBRIDO	24	3,19	1,03	2,08 a 2,72	32,28%
	CT	23	2,40	0,73	2,08 a 2,72	30,41%

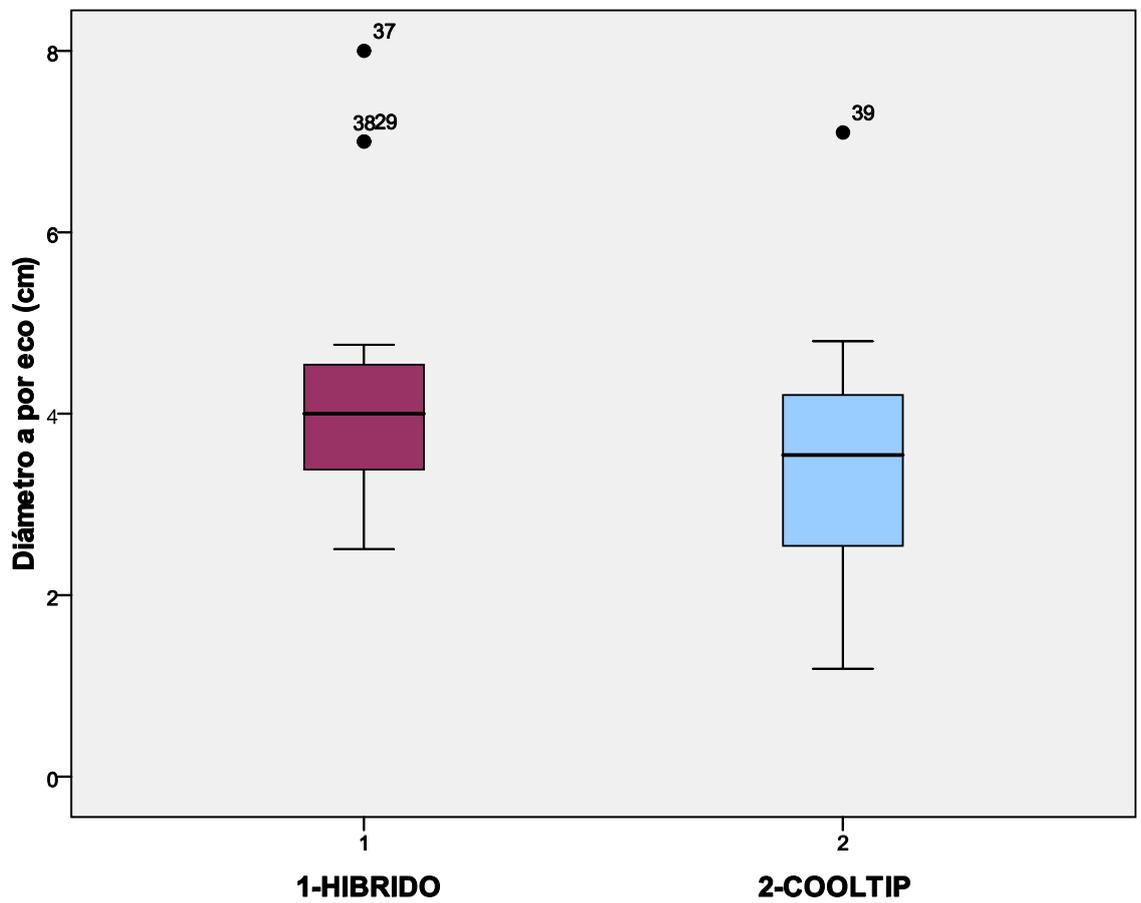


El diámetro c medido macroscópicamente fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $3,19 \text{ cm} \pm 1,03$  , y un coeficiente de variación (CV) de 32,28% .Los valores oscilaron entre 2,08 a 2,72 cm.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $2,40 \text{ cm} \pm 0,73$  , y un coeficiente de variación (CV) de 30,41%. Los valores oscilaron entre 2,08 a 2,72 cm.

## 5.1.1.12 Diámetro a calculado con ecografía

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Diámetro a eco	HÍBRIDO	24	4,25	1,34	3,70 a 4,82	31,22%
	CT	24	3,46	1,24	2,92 a 3,97	35,94%

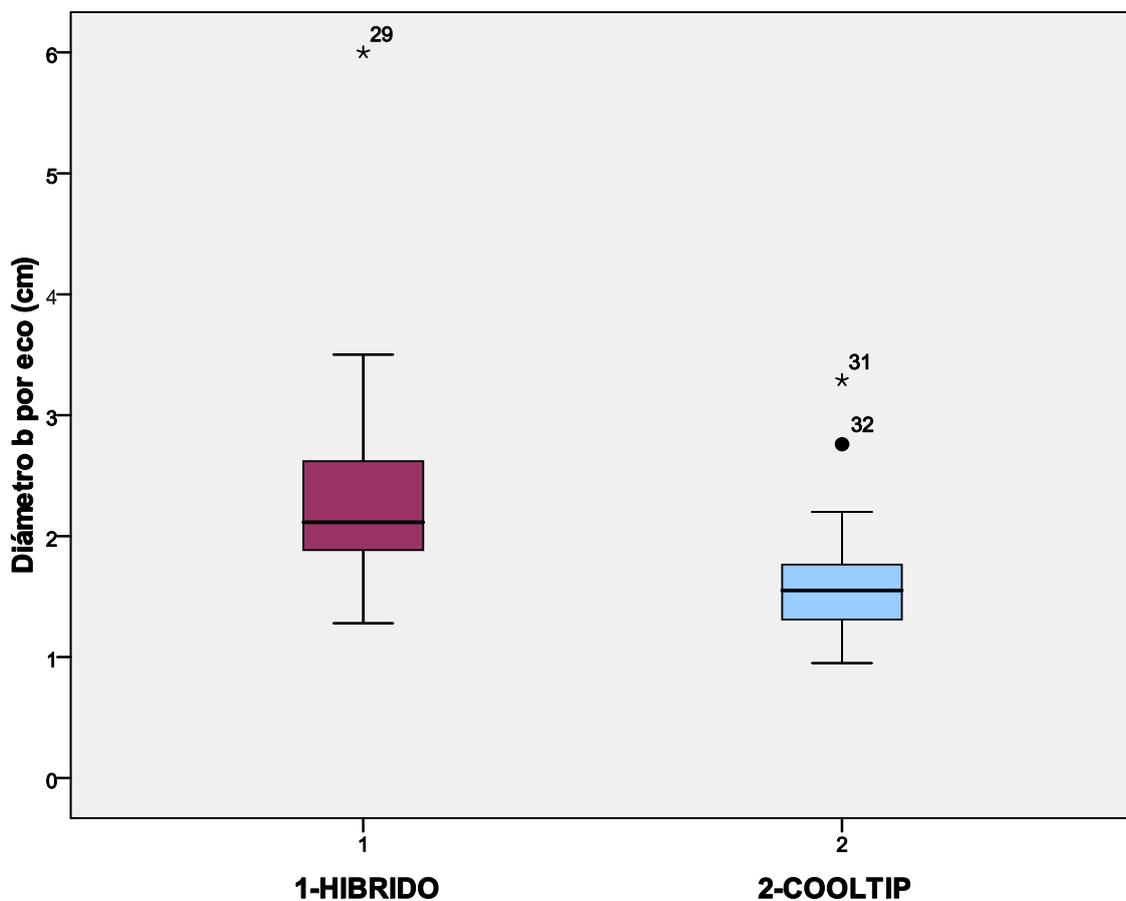


El diámetro a medido mediante ecografía fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 4,26 cm  $\pm$  1,33, y un coeficiente de variación (CV) de 31,22% .Los valores oscilaron entre 3,70 a 4,82cm.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de 3,45 cm  $\pm$ 1,24 , y un coeficiente de variación (CV) de 35,94%. Los valores oscilaron entre 2,92 a 3,97 cm.

### 5.1.1.13 Diámetro b calculado con ecografía

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coeficiente de variación (CV)
Diámetro b eco	HÍBRIDO	24	2,33	0,96	1,96 a 2,75	39,4%
	CT	23	1,69	0,53	1,42 a 1,89	74,69%



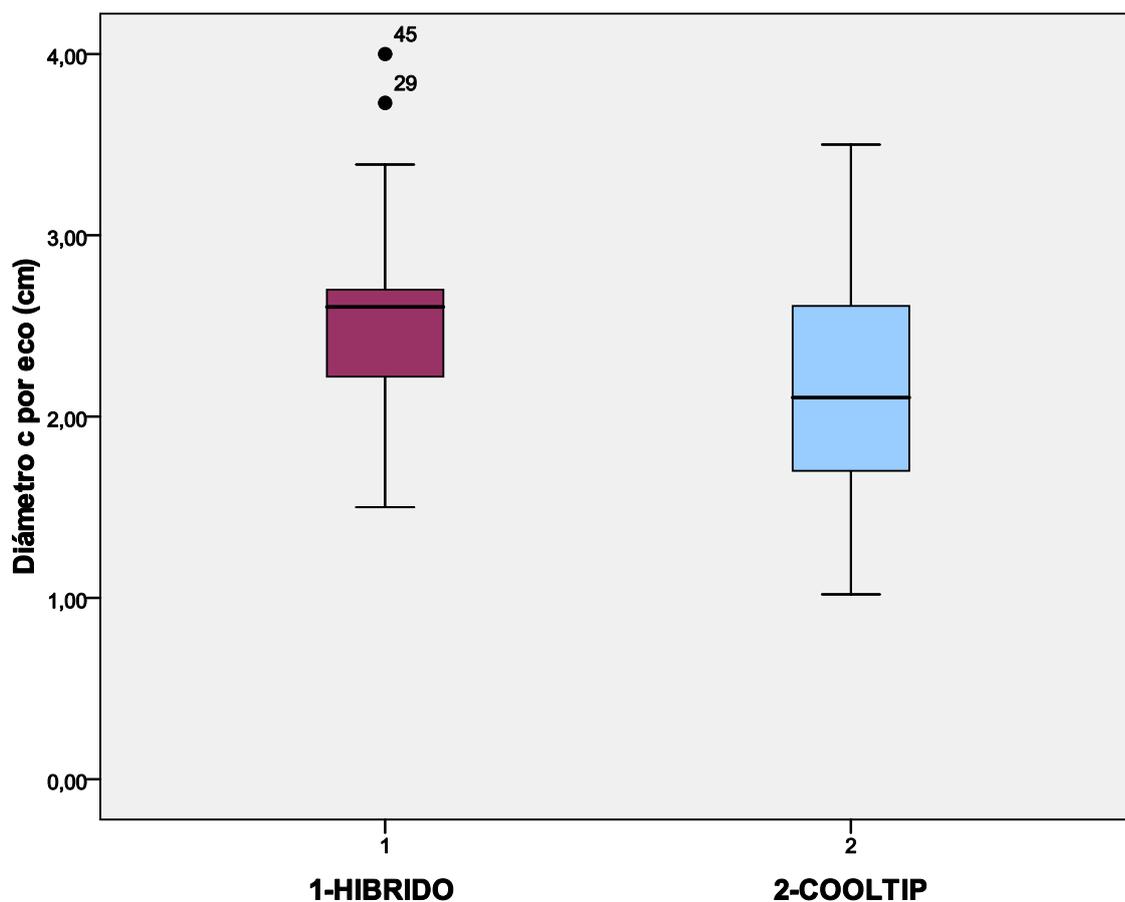
El diámetro b medido mediante ecografía fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 2,33 cm  $\pm$  0,96, y un coeficiente de variación (CV) de 39,4%. Los valores oscilaron entre 1,96 a 2,75 cm.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de 1,69 cm  $\pm$  0,53, y un coeficiente de variación (CV) de 74,69%. Los valores oscilaron entre 1,42 a 1,89 cm.

#### 5.1.1.14 Diámetro c calculado con ecografía

Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
-------	---	-------	----	--------	--------------------------------

Diámetro c eco	HÍBRIDO	24	2,56	0,62	2,29 a 2,82	24,21%
	CT	22	2,18	0,62	1,89 a 2,47	28,44%

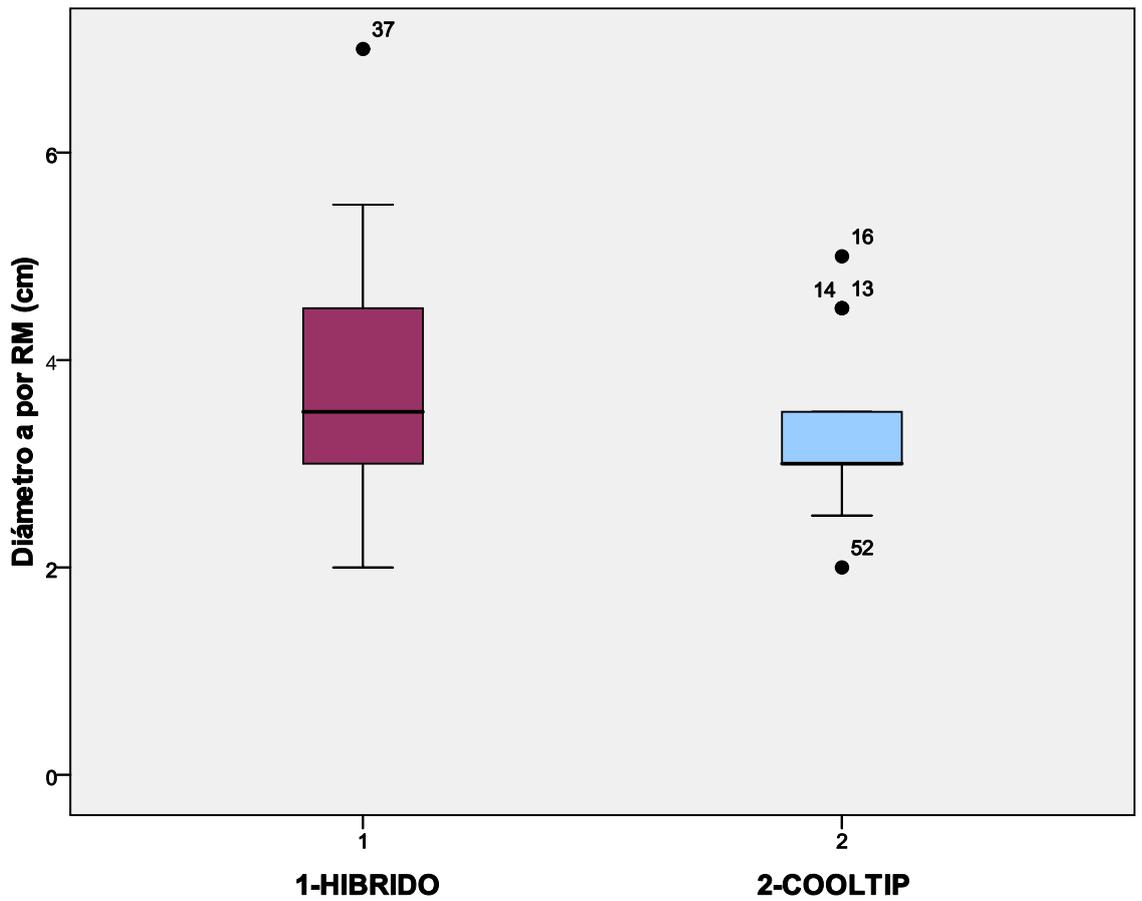


El diámetro c medido mediante ecografía fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 2,56 cm  $\pm$  0,62, y un coeficiente de variación (CV) de 24,21% .Los valores oscilaron entre 2,29 a 2,82 cm.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de 2,18 cm  $\pm$  0,62, y un coeficiente de variación (CV) de 28,44%. Los valores oscilaron entre 1,89 a 2,47 cm.

5.1.1.15 Diámetro a calculado con resonancia magnética

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Diámetro a RM	HÍBRIDO	20	3,82	1,19	3,23 a 4,31	30,76%
	CT	20	3,32	0,665	3,02 a 3,72	21,95%

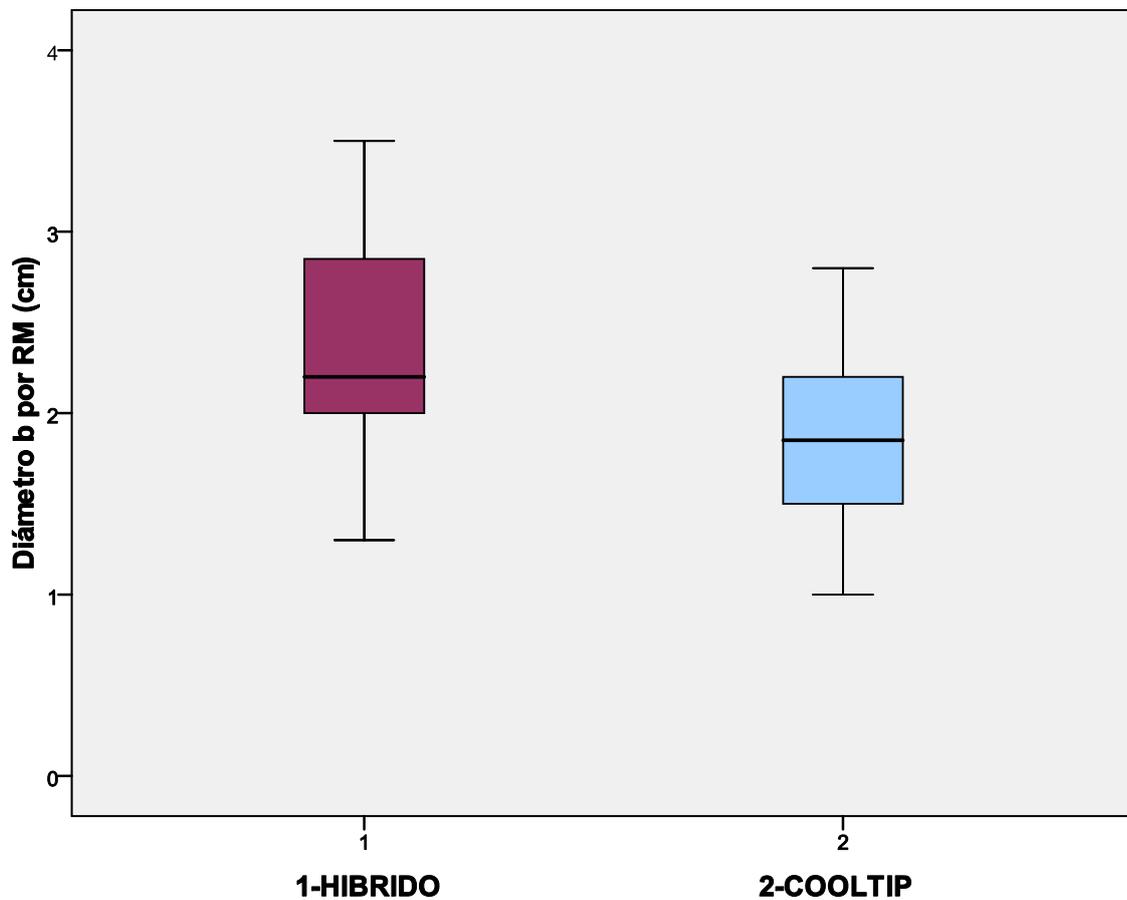


El diámetro a medido mediante resonancia magnética fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 3,82 cm  $\pm$  1,19, y un coeficiente de variación (CV) de 30,76% .Los valores oscilaron entre 3,23 a 4,31 cm.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de 3,32 cm  $\pm$  0,65, y un coeficiente de variación (CV) de 21,95%. Los valores oscilaron entre 3,02 a 3,72 cm.

#### 5.1.1.16 Diámetro b calculado con resonancia magnética

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coeficiente de variación (CV)
Diámetro b RM	HÍBRIDO	20	2,41	0,58	2,09 a 2,65	25,31%
	CT	20	1,83	0,52	1,58 a 2,08	28,96%

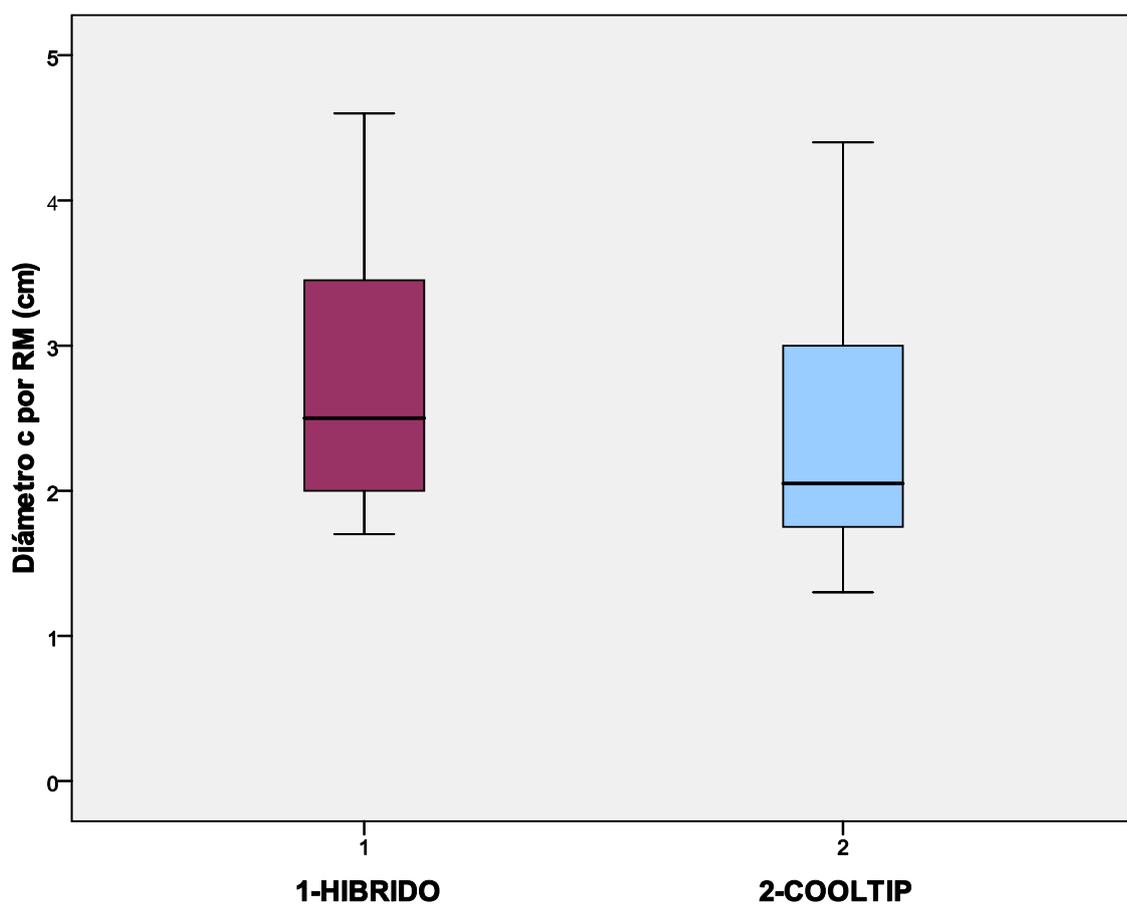


El diámetro b medido mediante resonancia magnética fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $2,41 \text{ cm} \pm 0,58$ , y un coeficiente de variación (CV) de 25,31%. Los valores oscilaron entre 2,09 a 2,65 cm.

En el grupo 2 (CT) el diámetro b fue menor, con una media de  $1,83 \text{ cm} \pm 0,52$ , y un coeficiente de variación (CV) de 28,96%. Los valores oscilaron entre 1,58 a 2,08 cm.

### 5.1.1.17 Diámetro c calculado con resonancia magnética

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Diámetro c RM	HÍBRIDO	20	2,76	0,87	2,35 a 3,17	31,52%
	CT	20	2,35	0,84	1,95 a 2,74	35,74%

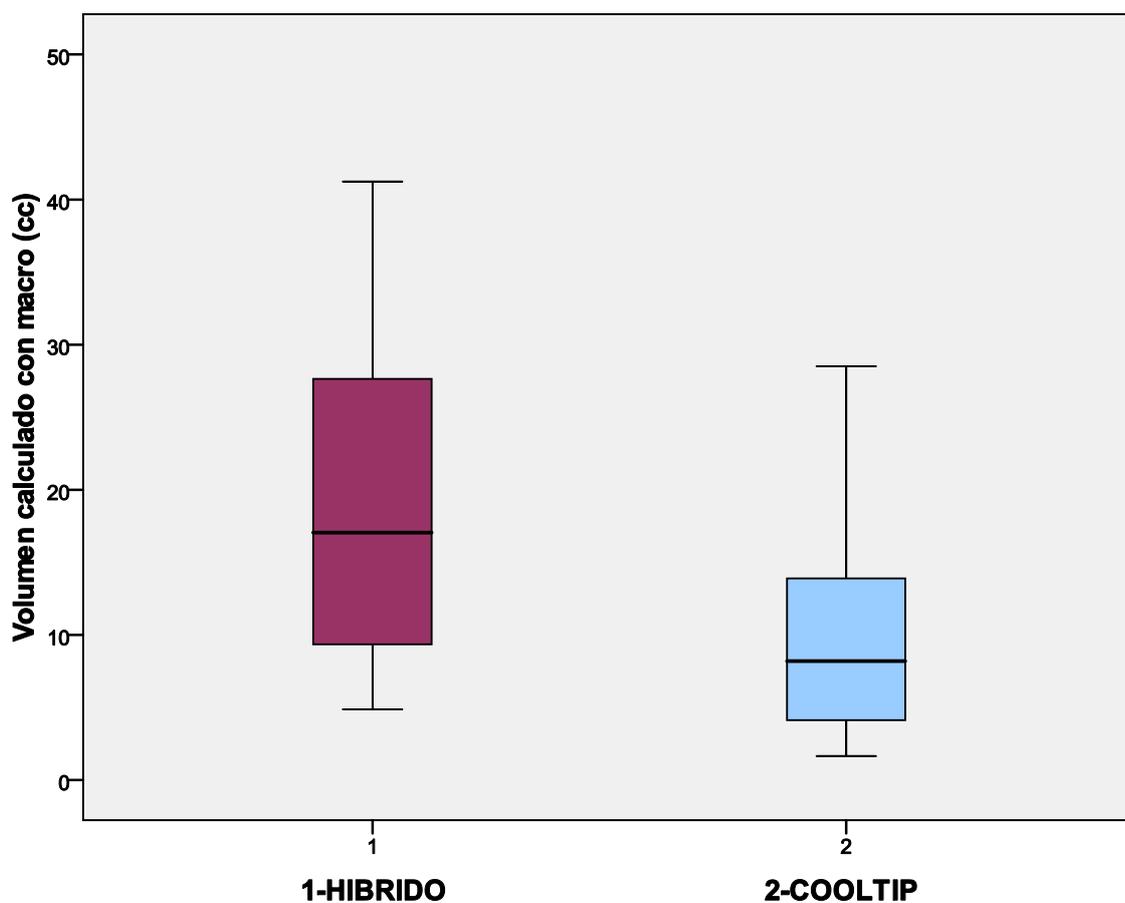


El diámetro c medido mediante resonancia magnética fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $2,76 \text{ cm} \pm 0,87$ , y un coeficiente de variación (CV) de 31,52%. Los valores oscilaron entre 2,35 a 3,17 cm.

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $2,35 \text{ cm} \pm 0,84$ , y un coeficiente de variación (CV) de 35,74%. Los valores oscilaron entre 1,95 a 2,74 cm.

#### 5.1.1.18 Volumen calculado con macroscópicamente

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Volumen macro	HÍBRIDO	24	19,54	11,39	13,96 a 23,58	58%
	CT	23	9,21	5,74	6,9923 a 13,0599	62%



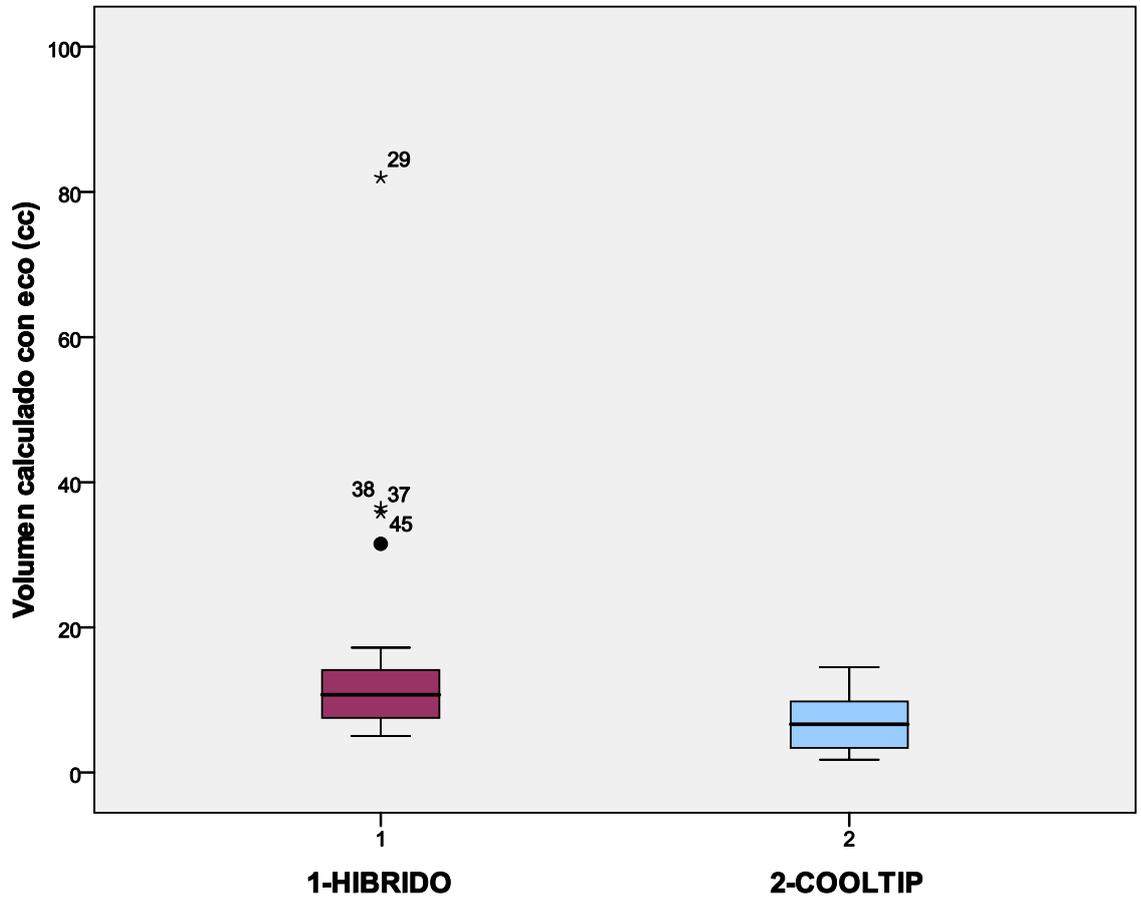
El volumen medido macroscópicamente fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $19,54 \text{ cm}^3 \pm 11,39$ , y un coeficiente de variación (CV) de 58%. Los valores oscilaron entre  $13,96$  a  $23,58 \text{ cm}^3$ .

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $9,21 \text{ cm}^3 \pm 5,74$ , y un coeficiente de variación (CV) de 62%. Los valores oscilaron entre  $6,99$  a  $13,05 \text{ cm}^3$ .

#### 5.1.1.19 Volumen calculado con ecografía

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Vol	HÍBRIDO	24	12,90	9,24	8,88 a 22,96	71%

umen eco                      CT                      22                      6,97                      3,75                      5,17 a 8,45                      54%

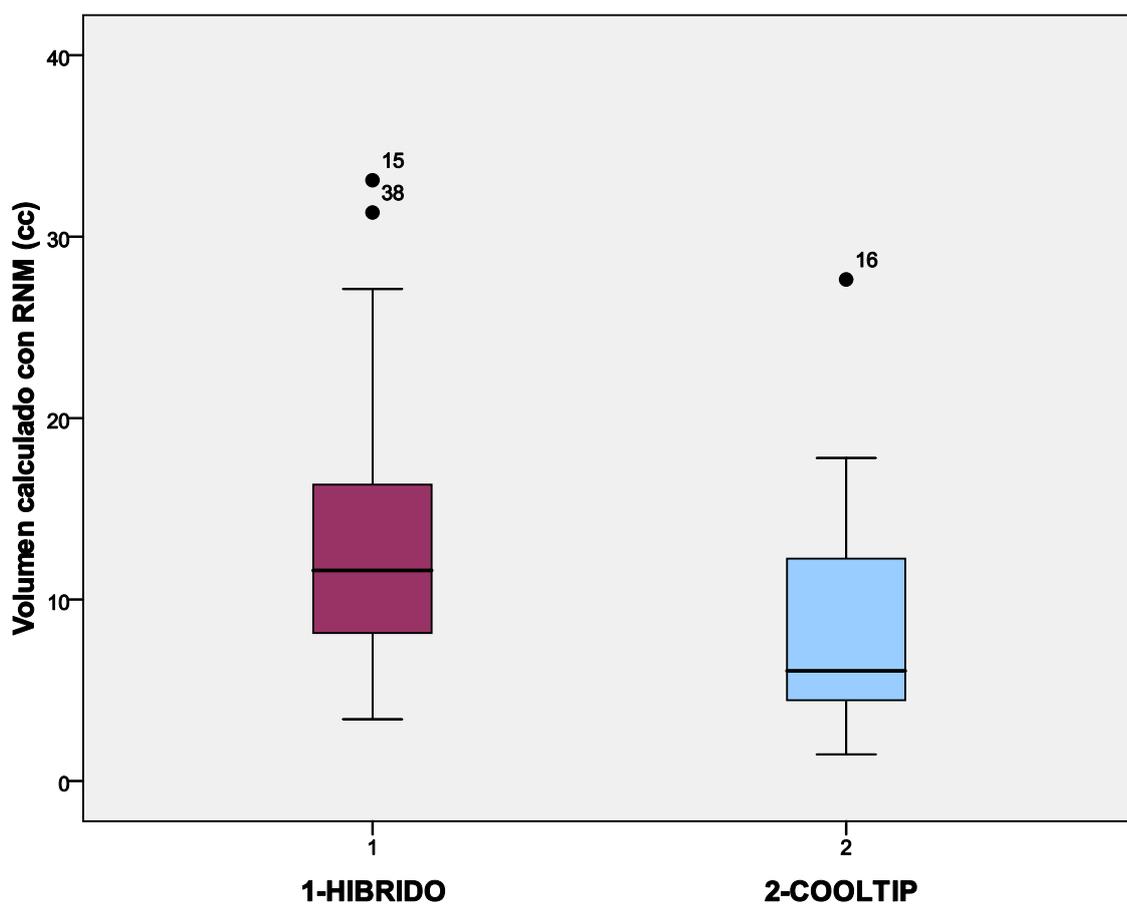


El volumen medido por ecografía fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $12,90 \text{ cm}^3 \pm 3,75$ , y un coeficiente de variación (CV) de 71%. Los valores oscilaron entre 8,88 a  $22,96 \text{ cm}^3$ .

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $6,97 \text{ cm}^3 \pm 3,75$ , y un coeficiente de variación (CV) de 54%. Los valores oscilaron entre 5,17 a  $8,45 \text{ cm}^3$ .

### 5.1.1.20 Volumen calculado con resonancia magnética

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Volumen RM	HÍBRIDO	20	15,03	9,21	9,80 a 18,12	61%
	CT	20	7,74	5,03	5,67 a 11,94	65%

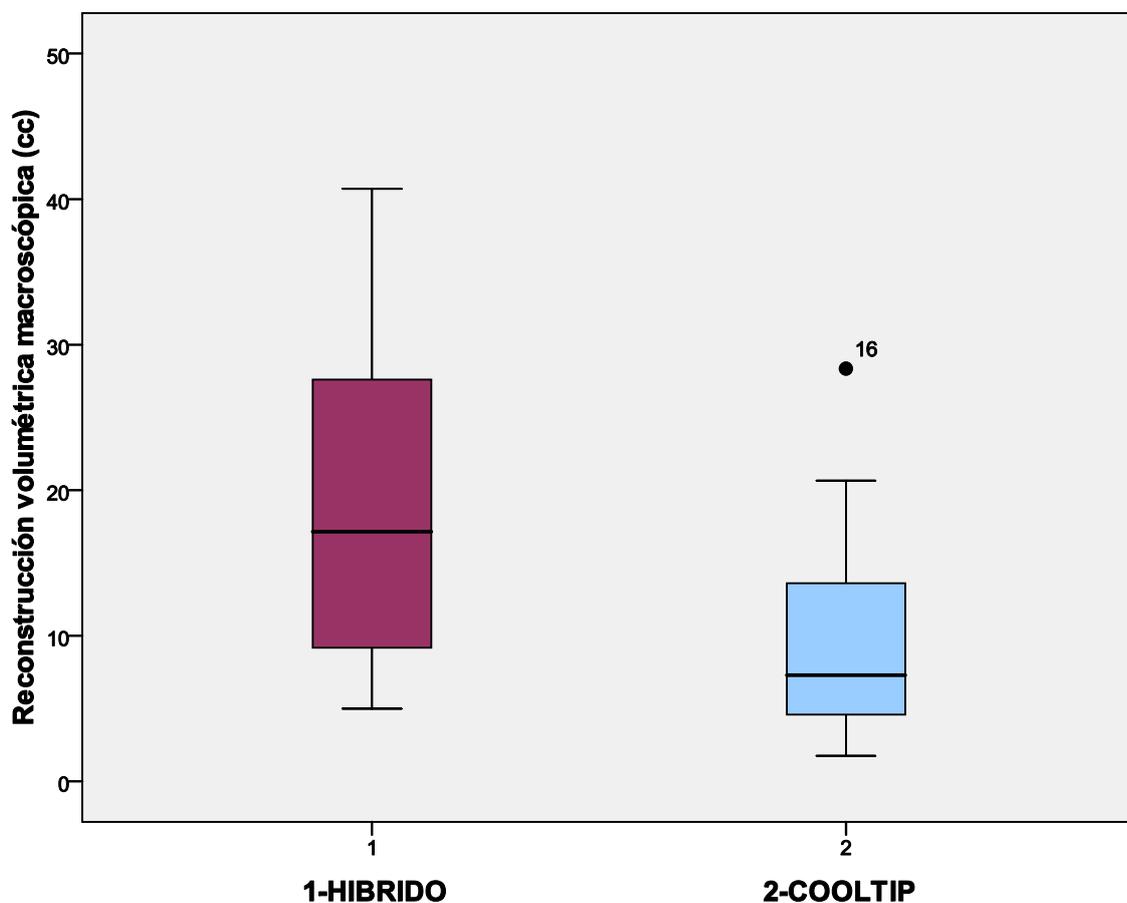


El volumen medido por resonancia magnética fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $15,03 \text{ cm}^3 \pm 9,21$ , y un coeficiente de variación (CV) de 61%. Los valores oscilaron entre 9,80 a  $18,12 \text{ cm}^3$ .

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $7,74 \text{ cm}^3 \pm 5,03$ , y un coeficiente de variación (CV) de 65%. Los valores oscilaron entre 5,67 a  $11,94 \text{ cm}^3$ .

#### 5.1.1.21 Volumen obtenido por reconstrucción macroscópica

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Volumen reconstrucción macro	HÍBRIDO	24	19,40	11,38	13,82 a 23,43	58%
	CT	23	9,16	5,92	6,97 a 12,94	61%

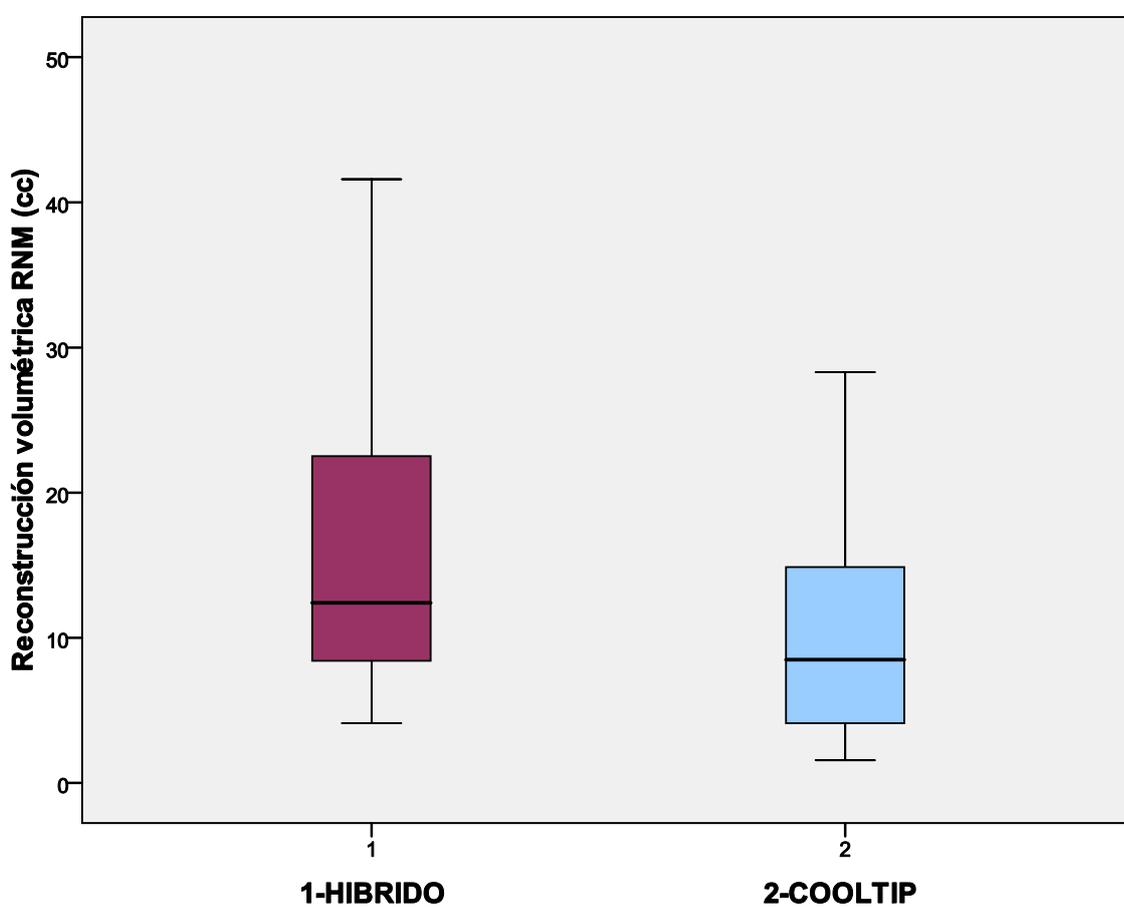


El volumen calculado mediante reconstrucción de las lesiones macroscópicas fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $19,40 \text{ cm}^3 \pm 11,39$ , y un coeficiente de variación (CV) de 58%. Los valores oscilaron entre  $13,82$  a  $23,43 \text{ cm}^3$ .

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $9,16 \text{ cm}^3 \pm 5,62$ , y un coeficiente de variación (CV) de 61%. Los valores oscilaron entre  $6,97$  a  $12,94 \text{ cm}^3$ .

### 5.1.1.22 Volumen obtenido por reconstrucción de las imágenes de resonancia magnética

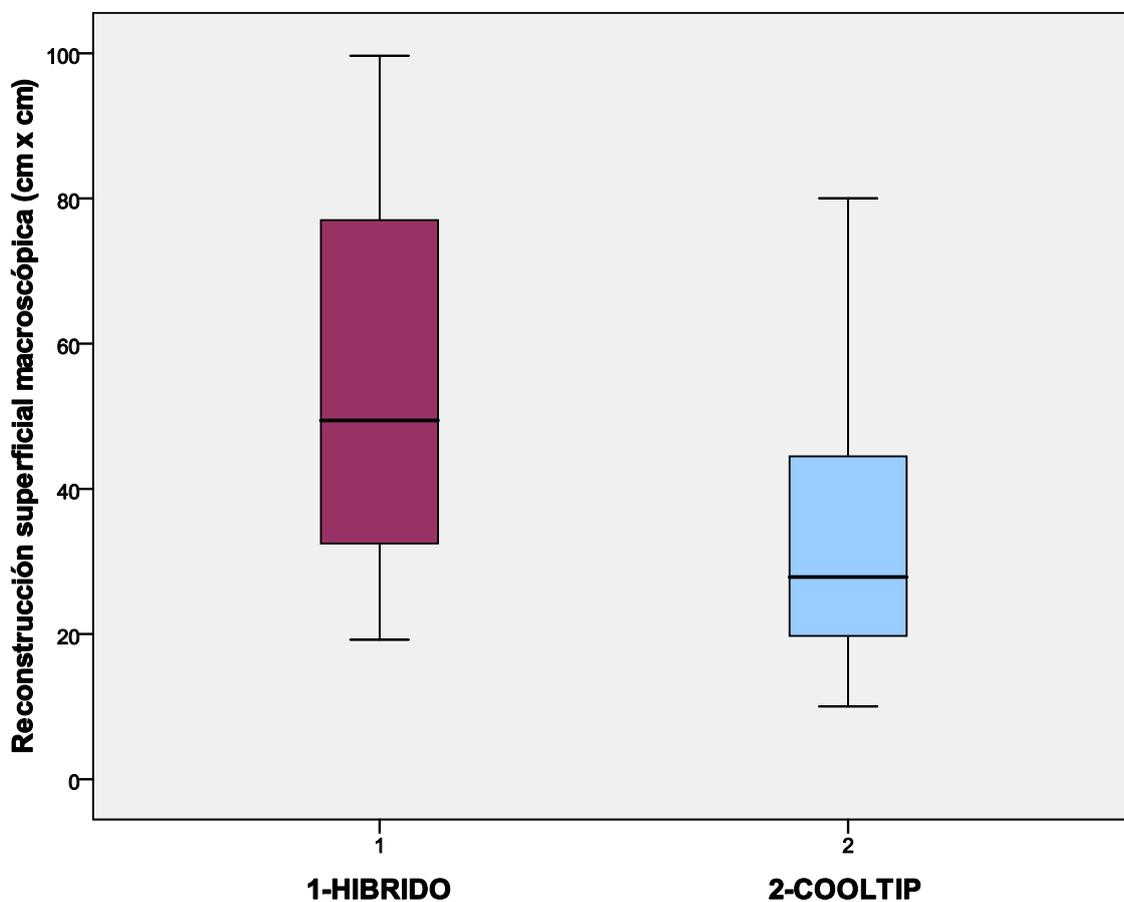
	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Volumen reconstrucción RM	HÍBRIDO	20	17,87	11,95	11,43 a 22,48	67%
	CT	20	9,30	5,76	6,8699 a 13,5731	62%



El volumen calculado mediante reconstrucción de las lesiones de resonancia magnética fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $17,87 \text{ cm}^3 \pm 11,95$ , y un coeficiente de variación (CV) de 69,61%. Los valores oscilaron entre 11,43 a  $22,48 \text{ cm}^3$ .

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $9,30 \text{ cm}^3 \pm 5,76$  , y un coeficiente de variación (CV) de 62%. Los valores oscilaron entre 6,86 a  $13,57 \text{ cm}^3$ .

### 5.1.1.23 Superficie obtenida por reconstrucción macroscópica

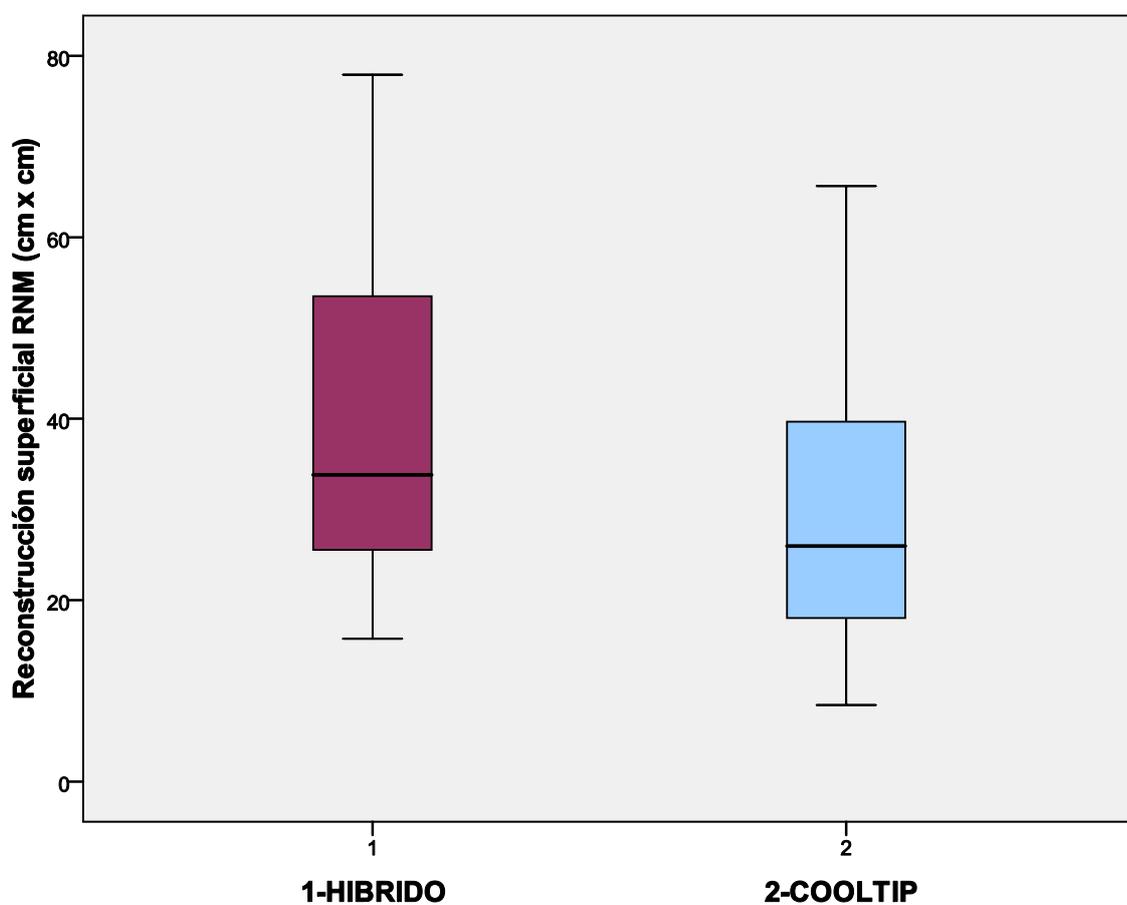


La superficie de la lesión macroscópica calculado mediante reconstrucción fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $53,38 \text{ cm}^2 \pm 25,04$ , y un coeficiente de variación (CV) de 46,9%. Los valores oscilaron entre 42,81 a 63,96  $\text{cm}^2$ .

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $33,72 \text{ cm}^2 \pm 18,03$ , y un coeficiente de variación (CV) de 53,46%. Los valores oscilaron entre 25,92 a 41,52  $\text{cm}^2$ .

#### 5.1.1.24 Superficie obtenida por reconstrucción de las imágenes de resonancia magnética

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
superficie reconstrucción RM	HÍBRIDO	20	40,28	19,19	31,30 a 49,27	47,64%
	CT	20	29,25	14,96	22,24 a 36,25	51,14%

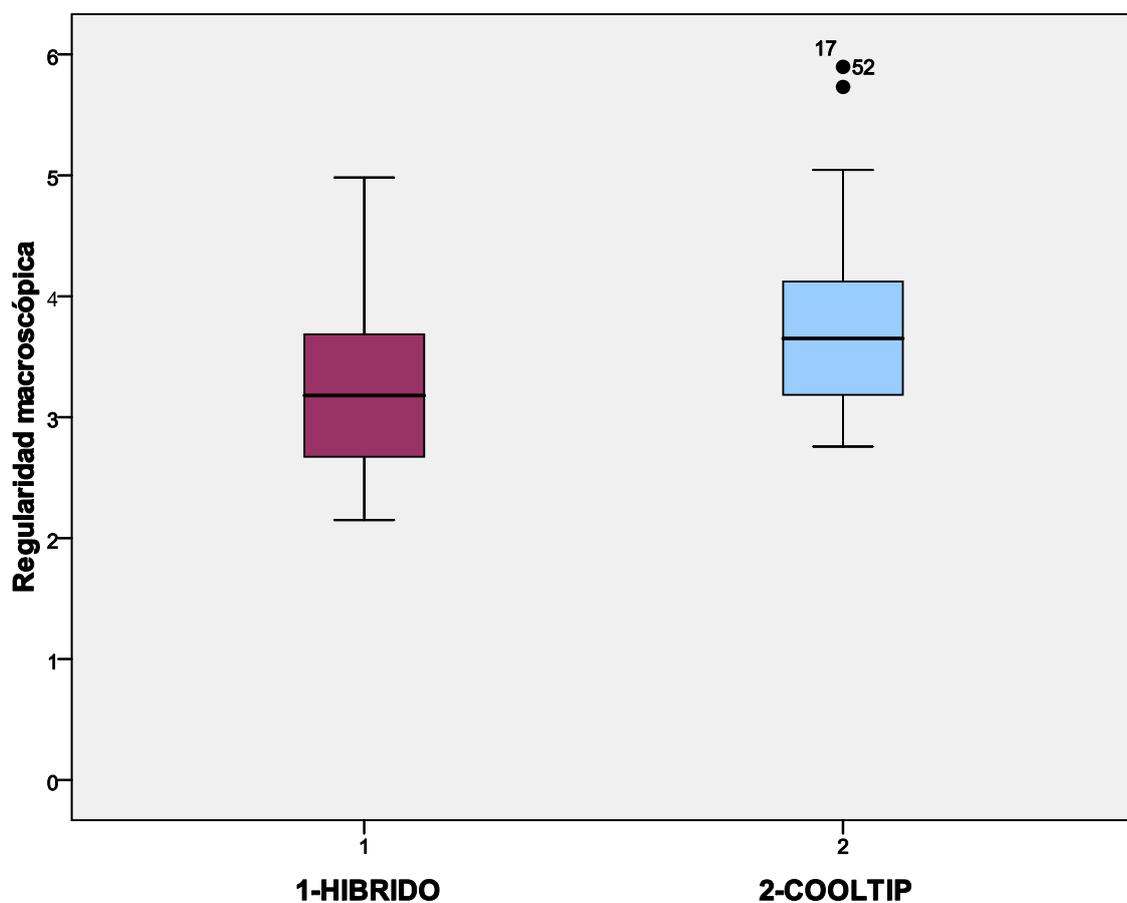


La superficie de la lesión de coagulación visualizada con resonancia magnética y calculada mediante reconstrucción fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $40,28 \text{ cm}^2 \pm 19,19$ , y un coeficiente de variación (CV) de 47,64%. Los valores oscilaron entre 31,30 a 49,27  $\text{cm}^2$ .

En el grupo 2 (CT) fue menor, con una media de  $29,25 \text{ cm}^2 \pm 14,96$ , y un coeficiente de variación (CV) de 51,14%. Los valores oscilaron entre 22,24 a 36,25  $\text{cm}^2$ .

#### 5.1.1.25 Relación superficie/volumen macro

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coeficiente de variación (CV)
Relación superficie/volumen macro	HÍBRIDO	24	3,15	0,65	2,90 a 3,45	20,44%
	CT	23	3,86	0,82	3,46 a 4,19	21,98%

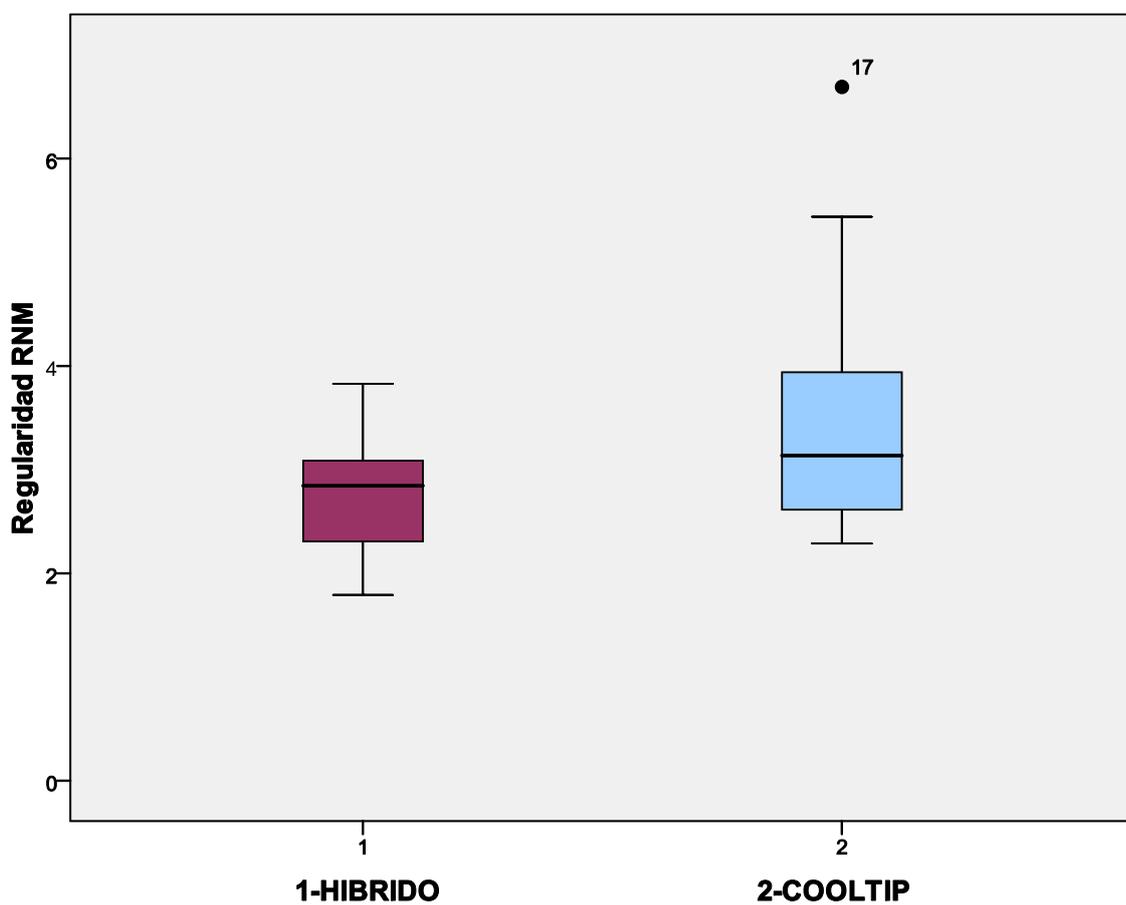


La relación superficie/volumen de la lesión macroscópica fue menor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $3,15 \pm 0,65$ , y un coeficiente de variación (CV) de 20,44%. Los valores oscilaron entre 2,90 a 3,45.

En el grupo 2 (CT) fue mayor, con una media de  $3,86 \pm 0,82$ , y un coeficiente de variación (CV) de 21,98%. Los valores oscilaron entre 3,46 a 4,19. Lo que significa que las lesiones son más regulares en el Grupo 1.

## 5.1.1.26 Relación superficie/volumen RM

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Relación superficie/volumen RM	HÍBRIDO	20	2,69	0,57	2,46 a 2,99	20,95%
	CT	20	3,46	1,12	2,88 a 3,95	33,51%



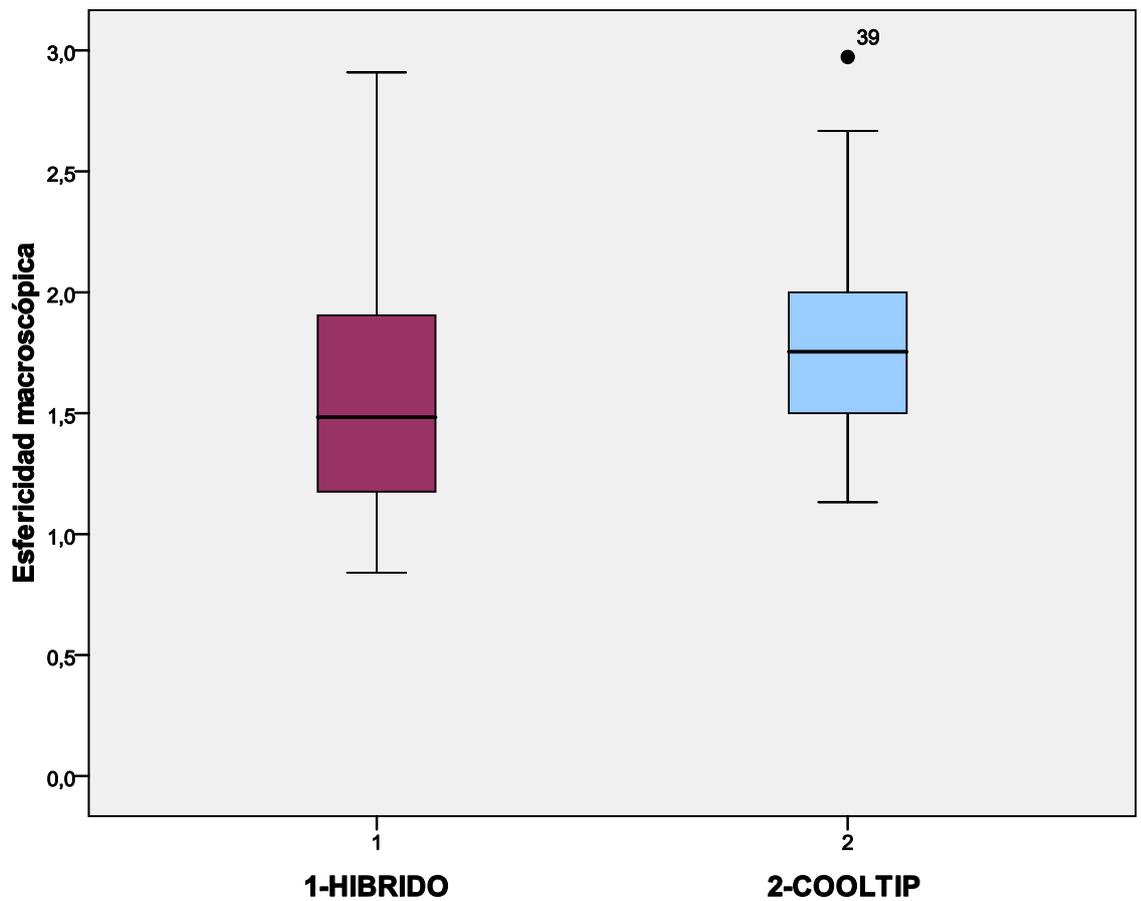
La relación superficie/volumen de la lesión visualizada por resonancia magnética fue menor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $2,69 \pm 0,57$ , y un coeficiente de variación (CV) de 20,95%. Los valores oscilaron entre 2,46 a 2,99.

En el grupo 2 (CT) fue mayor, con una media de  $3,46 \pm 1,12$ , y un coeficiente de variación (CV) de 33,51%. Los valores oscilaron entre 3,88 a 3,95.

Lo que significa que las lesiones son más regulares en el Grupo 1.

#### 5.1.1.27 Esfericidad (shape) macro

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Esfericidad macro	HÍBRIDO	24	1,54	0,50	1,34 a 1,80	34,39%
	CT	23	1,85	0,41	1,60 a 2,02	26,51%



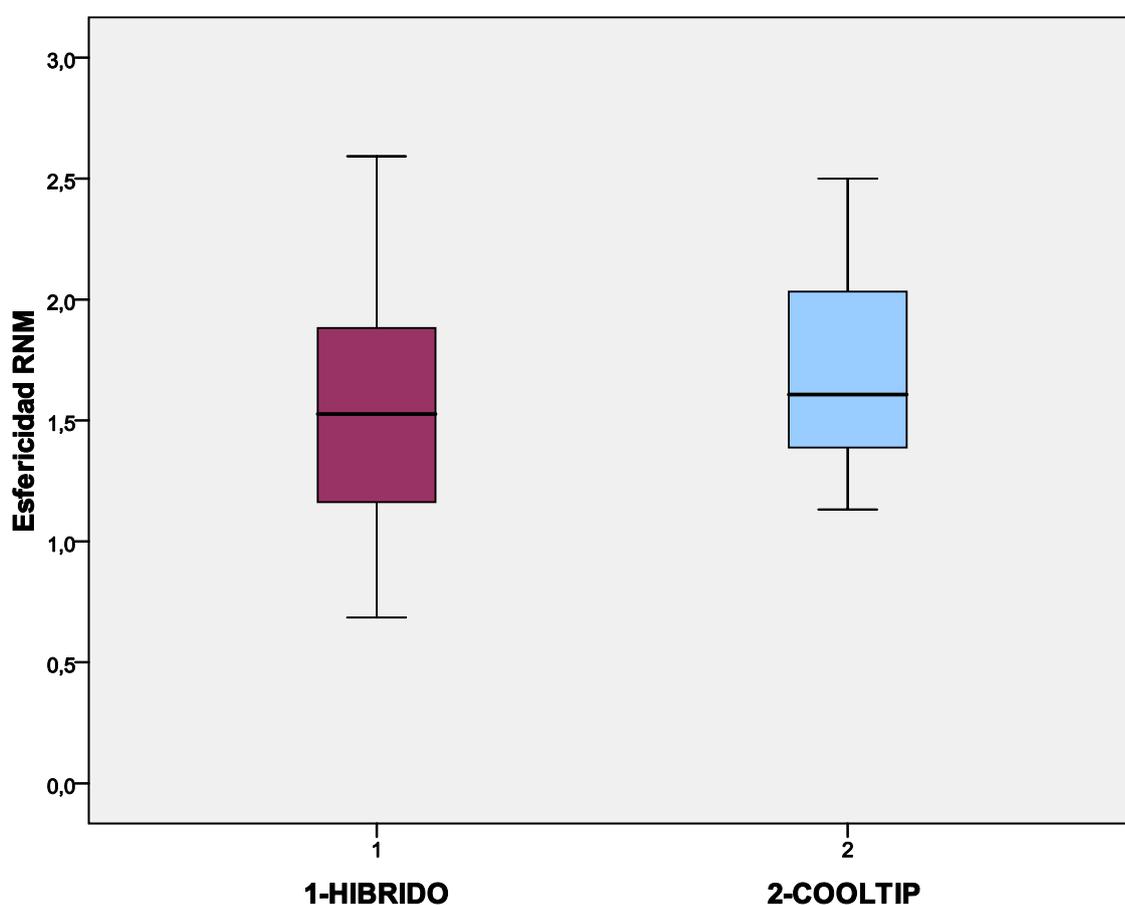
La esfericidad de la lesión macroscópica fue mayor (más próxima a la unidad) en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $1,54 \pm 0,50$ , y un coeficiente de variación (CV) de 34,39%. Los valores oscilaron entre 1,34 a 1,80.

En el grupo 2 (CT), la esfericidad fue menor, con una media de  $1,85 \pm 0,51$ , y un coeficiente de variación (CV) de 26,51%. Los valores oscilaron entre 1,60 a 2,02.

Las lesiones fueron más esféricas en el Grupo 1.

### 5.1.1.28 Esfericidad ( shape)-RM

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Esfericidad rm	HÍBRIDO	20	1,50	0,53	1,29 a 1,79	34,41%
	CT	20	1,74	0,43	1,50 a 1,89	28,4%



La esfericidad de la lesión visualizada por resonancia magnética, fue mayor ( más próxima a la unidad) en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $1,50 \pm 0,5$ , y un coeficiente de variación (CV) de 34,41% .Los valores oscilaron entre 1,29 a 1,79.

En el grupo 2 (CT), la esfericidad fue menor, con una media de  $1,74 \pm 0,43$ , y un coeficiente de variación (CV) de 28,4%. Los valores oscilaron entre 1,50 a 1,89 .

Las lesiones fueron más esféricas en el Grupo 1.

#### 5.1.1.29 Número de Roll-offs

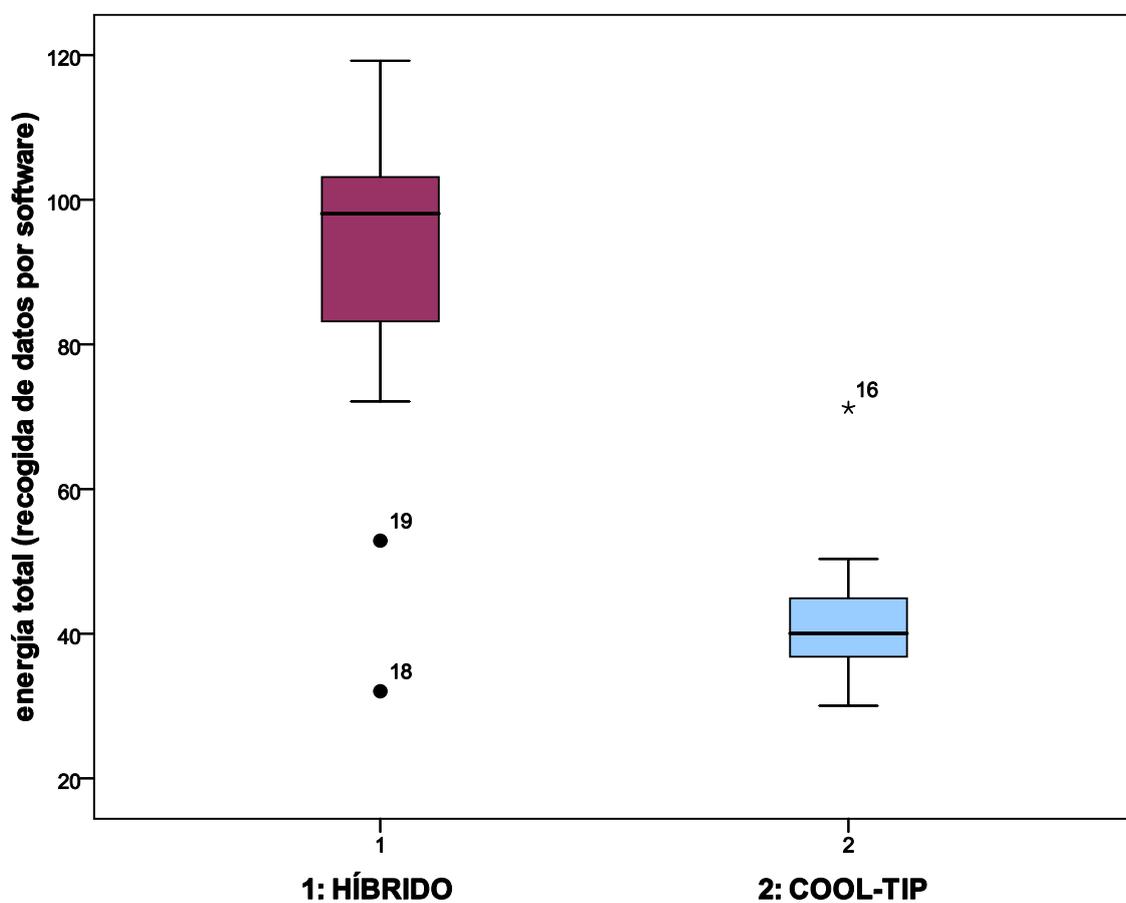
	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Roll off	HÍBRIDO	19	6,7	7,0	3,01 A 10,77	116,6%
	CT	20	27,3	3,1	22,41 a 25,49	14,48%

El número de roll-offs fue menor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $6,7 \pm 7,0$ , y un coeficiente de variación (CV) de 116,6%% .Los valores oscilaron entre 3 a 11.

En el grupo 2 (CT), fue mayor, con una media de  $27,3 \pm 3,1$ , y un coeficiente de variación (CV) de 14,48%. Los valores oscilaron entre 22,41 a 25,49.

### 5.1.1.30 Energía total (recogida de datos por computador)

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Energía total computador	HÍBRIDO	19	91,49	20,93	81,41 a 101,58	22,87%
	CT	20	41,50	8,62	37,67 a 45,32	20,77%

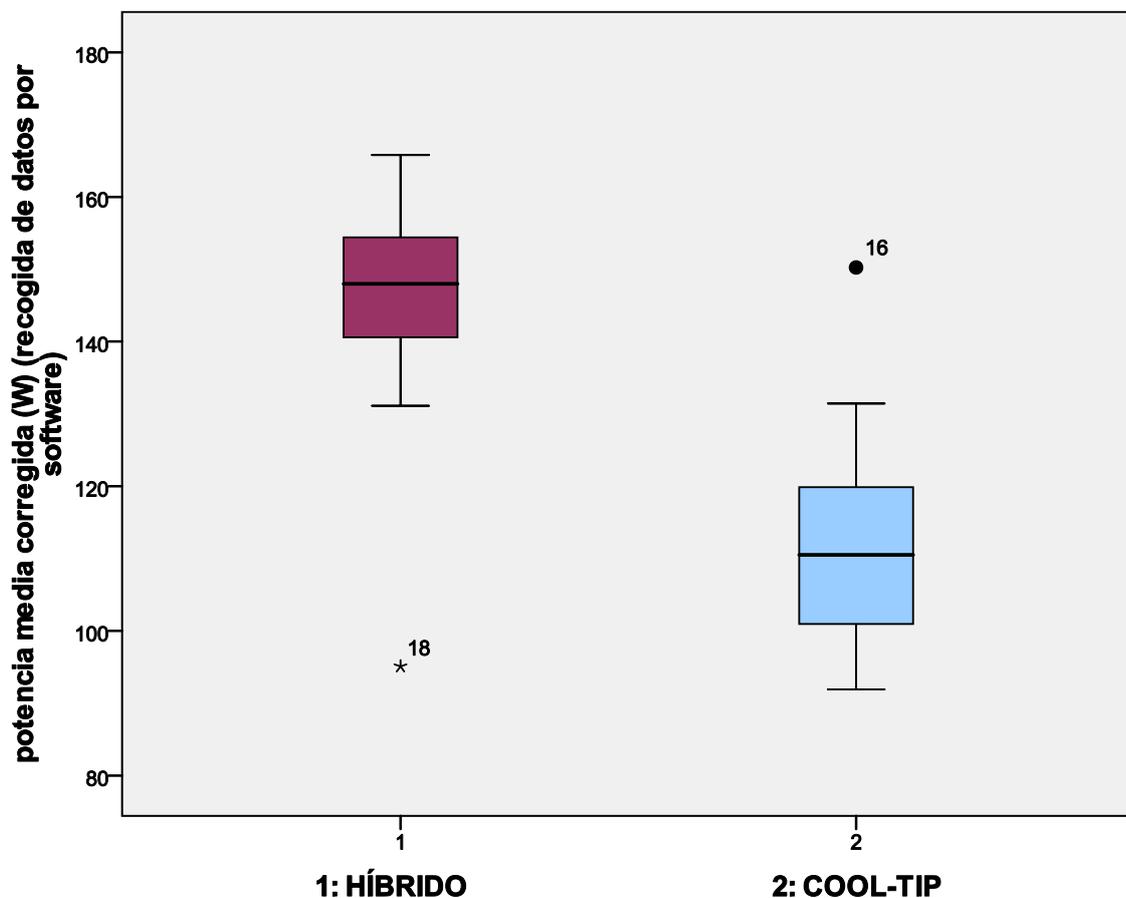


La energía total medida por computador fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 91,49 KJ  $\pm$  20,93, y un coeficiente de variación (CV) de 22,87% .Los valores oscilaron entre 81,41 a 101,58 KJ .

En el grupo 2 (CT), fue menor, con una media de 41,50 KJ  $\pm$  8,62, y un coeficiente de variación (CV) de 20,77%. Los valores oscilaron entre 37,67 a 45,32 KJ.

**5.1.1.31 Potencia media corregida (recogida de datos por computador)**

	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Coefficiente de variación (CV)</b>
<b>Potencia media corregida</b>	<b>HÍBRIDO</b>	<b>19</b>	<b>146,74</b>	<b>15,83</b>	<b>139,11 a 154,38</b>	<b>10,78%</b>
	<b>CT</b>	<b>20</b>	<b>110,49</b>	<b>14,06</b>	<b>104,26 a 116,73</b>	<b>12,72%</b>

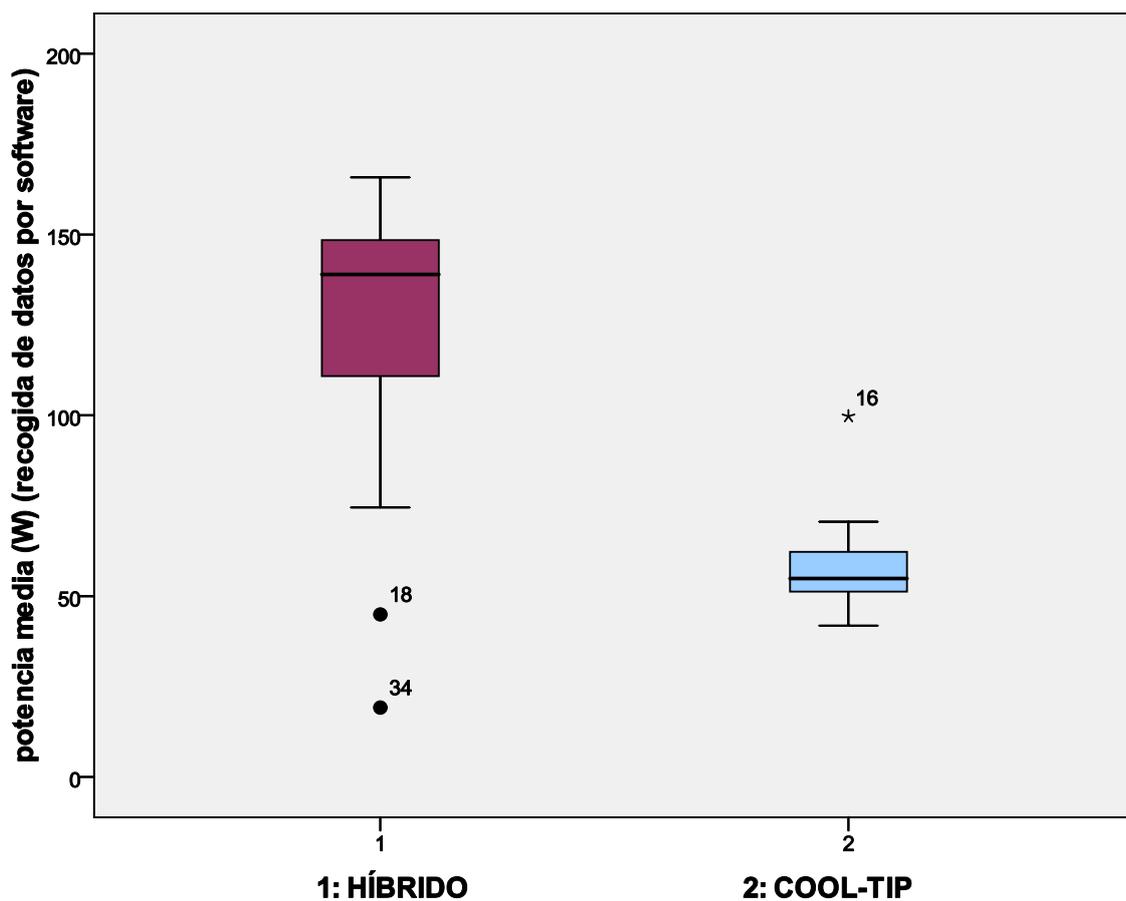


La potencia media corregida medida por computador fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de  $146,74 \text{ W} \pm 15,83$ , y un coeficiente de variación (CV) de 10,78%. Los valores oscilaron entre 139,11 a 154,38 W .

En el grupo 2 (CT), fue menor, con una media de  $110,49 \text{ W} \pm 14,06$  , y un coeficiente de variación (CV) de 12,72%. Los valores oscilaron entre 104,26 a 116,73 W

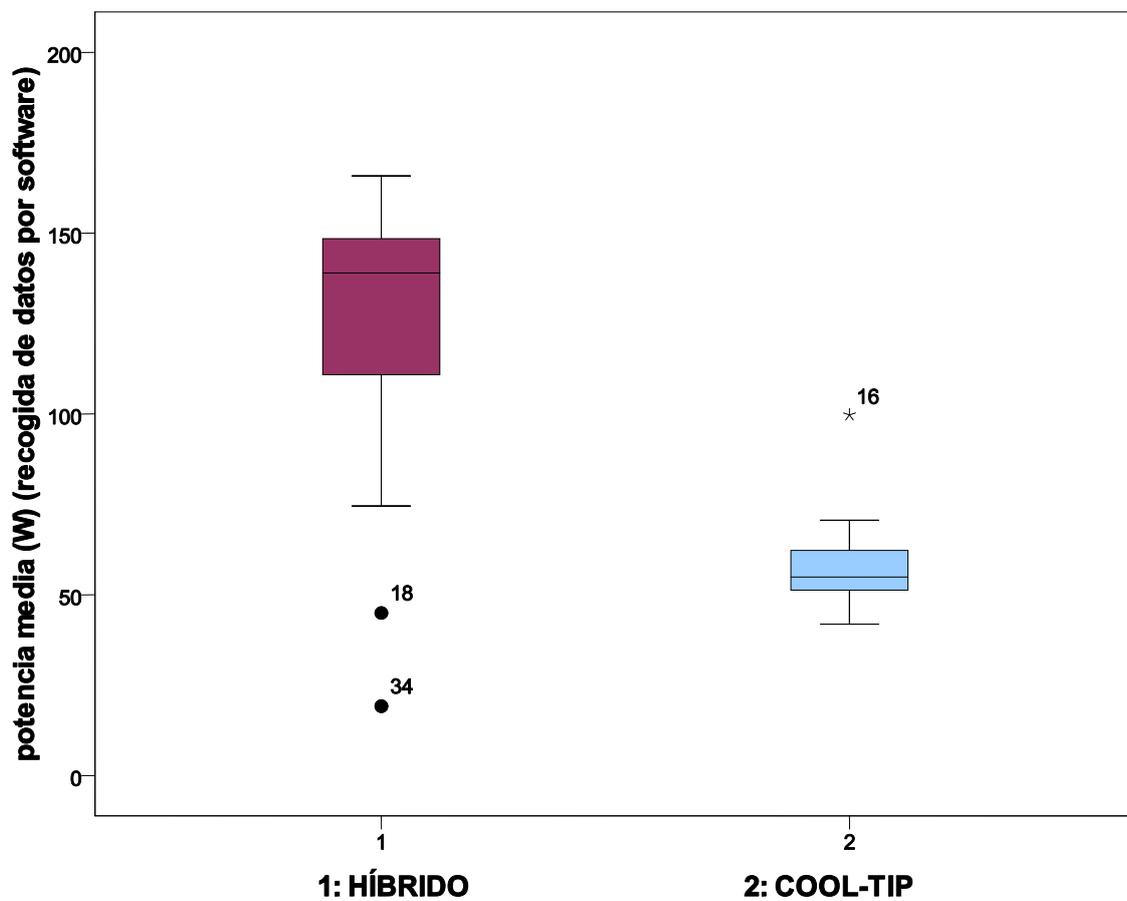
#### 5.1.1.32 Potencia media (recogida de datos por computador)

	Grupo	N	Media	DS	IC 95%	Coefficiente de variación (CV)
Potencia media computador	HÍBRIDO	19	123,76	39,39	104,77 a 142,75	31,82%
	CT	20	57,68	11,96	52,37 a 62,98	20,73%



La potencia media medida por computador fue mayor en el grupo 1 (HÍBRIDO) con una media de 123,76 W  $\pm$  39,39, y un coeficiente de variación (CV) de 31,82%. Los valores oscilaron entre 104,77 a 142,75 W.

En el grupo 2 (CT), fue menor, con una media de 57,68 W  $\pm$  11,96, y un coeficiente de variación (CV) de 20,73%. Los valores oscilaron entre 52,37 a 62,98 W.



### 5.1.2 Estadística inferencial

Para hacer el estudio estadístico de las variables, puesto que son variables de tipo continuo se usó como prueba estadística la *t de Student*, previa realización de un test de normalidad ) *test de Kolmogorov-*

*Smirnov*. Para la comparación entre dos variables usaremos *curvas de regresión (coeficiente de correlación de Pearson)*.

### 5.1.2.1 Test de Normalidad

Se realiza la prueba de Kolmogorof-Smirnoff para variables independientes para los dos grupos( CT y HÍBRIDO) para demostrar distribución normal.

Se obtienen valores de normalidad para todas las variable excepto para e vol, a RM y vol eco (Ver anexo 1).

### 5.1.2.2 Estadística inferencial

#### 5.1.2.2.1 T de Student

Se realizaron T- test para variables independientes que presentan una distribución normal entre los dos grupos.

Cada tabla muestra, para cada grupo, tamaño grupal (N), Media, desviación estándar ( DS), error estándar de la media ( ES Media) y p ( T- Signif.) con doble cola.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Potencia media (W)	HÍBRIDO	19	127,9463	31,22953	7,16455	,000
	CT	20	58,358	12,52445	2,80055	

La potencia media presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La potencia media fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Energía total	HÍBRIDO	19	90,86	23,44	5,37	,000
	CT	20	42,13	8,96	2,0	

T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La energía total fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Potencia media corregida	HÍBRIDO	19	146,23	16,33	3,74	,000
	CT	20	110,90	14,72	3,29	

La potencia media corregida presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La potencia media corregida fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Paradas (roll-off)	HÍBRIDO	19	6,95	8,0	1,8	,000
	CT	20	23,80	3,54	0,793	

El nº de roll off (paradas) presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El nº de roll off fue mayor en el grupo CT.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Energía volumétrica	HÍBRIDO	24	8838,71	5822,39	1188,49	,031
	CT	23	15799,56	14086,96	2937,33	

La energía volumétrica presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La energía volumétrica fue mayor en el grupo CT.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Impedancia media	HÍBRIDO	24	53,33	11,92	2,43	,804
	CT	24	52,40	13,77	2,81	

La impedancia media no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La impedancia media fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Intensidad media	HÍBRIDO	24	1,76	0,22	0,04	,009
	CT	24	1,59	0,21	0,04	

La intensidad media presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La intensidad media fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro a macro	HÍBRIDO	24	4,26	1,32	0,27	,159
	CT	23	3,76	1,04	0,218	

El diámetro a medido macroscópicamente no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La intensidad media fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro b macro	HÍBRIDO	24	2,45	0,61	0,12	,001
	CT	24	1,86	0,55	0,11	

El diámetro b medido macroscópicamente presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El diámetro b medido macroscópicamente fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro c macro	HÍBRIDO	24	3,19	1,03	0,21	,004
	CT	24	2,40	0,73	0,15	

El diámetro c medido macroscópicamente presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El diámetro c medido macroscópicamente fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro a eco	HÍBRIDO	24	4,26	1,33	0,27	,034
	CT	24	3,45	1,24	0,25	

El diámetro a medido con ecografía presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El diámetro a medido con ecografía fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro b eco	HÍBRIDO	24	2,36	0,93	0,19	,003
	CT	23	1,66	0,53	0,11	

El diámetro b medido con ecografía presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El diámetro b medido con ecografía fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro c eco	HÍBRIDO	24	2,56	0,62	0,12	,05
	CT	23	2,18	0,65	0,13	

El diámetro c medido con ecografía presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El diámetro c medido con ecografía fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro a RM	HÍBRIDO	20	3,77	1,16	0,260	,203
	CT	20	3,37	0,74	0,16	

El diámetro a medido con RM no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El diámetro a medido con RM fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro b RM	HÍBRIDO	20	2,37	0,60	0,13	,005
	CT	20	1,83	0,53	0,11	

El diámetro b medido con RM presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El diámetro b medido con RM fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Diámetro c RM	HÍBRIDO	20	2,76	0,87	0,19	,136
	CT	20	2,35	0,84	0,18	

El diámetro c medido con RM no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El diámetro c medido con RM fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Volumen macro	HÍBRIDO	24	18,77	11,39	2,32	,003
	CT	23	10,026	7,01	1,46	

El volumen medido macroscópicamente presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El volumen medido macroscópicamente fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Volumen eco	HÍBRIDO	24	15,92	16,67	3,40	,016
	CT	22	6,81	3,69	0,78	

El volumen medido con ecografía no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El volumen medido con ecografía fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Volumen RM	HÍBRIDO	20	13,96	8,89	1,98	,004
	CT	20	8,81	6,70	1,49	

El volumen medido con RM presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El volumen medido con RM fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Volumen reconstrucción macro	HÍBRIDO	24	18,63	11,36	2,32	,003

CT            23            9,96            6,89            1,43

El volumen obtenido mediante reconstrucción por 3D de las lesiones macroscópicas presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El volumen de reconstrucción fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Superficie reconstrucción macro	HÍBRIDO	24	53,38	25,04	5,11	,004
	CT	23	33,72	18,03	3,76	

La superficie obtenida mediante reconstrucción por 3D de las lesiones macroscópicas presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La superficie obtenida en la reconstrucción fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Volumen reconstrucción RM	HÍBRIDO	20	16,95	11,80	2,64	,035
	CT	20	10,22	7,16	1,60	

El volumen obtenido mediante reconstrucción por 3D de las lesiones en las imágenes de RM presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

El volumen obtenido en la reconstrucción fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Superficie reconstrucción RM	HÍBRIDO	20	40,28	19,19	4,29	,05
	CT	20	29,25	14,96	3,346	

La superficie obtenida mediante reconstrucción por 3D de las lesiones en las imágenes de RM presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La superficie obtenida en la reconstrucción fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Regularidad RM	HÍBRIDO	20	2,72	0,57	0,12	,02
	CT	20	3,42	1,14	0,25	

La relación superficie/volumen de las lesiones en las imágenes de RM presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La relación superficie/volumen de las lesiones fue mayor en el grupo CT. Es decir, las lesiones fueron más regulares en el Grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Regularidad macro	HÍBRIDO	24	3,18	0,65	0,13	,005
	CT	23	3,82	0,84	0,17	

La relación superficie/volumen de las lesiones macroscópicas presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

La relación superficie/volumen de las lesiones fue mayor en el grupo CT. Es decir, las lesiones fueron más regulares en el Grupo HÍBRIDO.

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Shape macro	HÍBRIDO	24	1,57	0,54	0,11	,12
	CT	23	1,81	0,48	0,10	

La esfericidad de las lesiones (shape) de las lesiones macroscópicas no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

	Grupo	N	Media	DS	ES Media	T-Test Signif.
Shape RM	HÍBRIDO	20	1,54	0,53	0,11	,305
	CT	20	1,69	0,41	0,09	

La esfericidad de las lesiones (shape) de las lesiones de RM no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (T-test para muestras independientes,  $p < 0,05$ ).

### 5.1.2.3 Prueba de U de Mann-Whitney

Se realizaron pruebas no paramétricas (prueba de U de Mann-Whitney) para las variables que no cumplían una distribución normal (diámetro a por RM, energía volumétrica y volumen medido con ecografía).

	<b>N</b>	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>W de Wilcoxon</b>	<b>z</b>	<b>Signif.</b>
<b>Diámetro a RM</b>	<b>40</b>	<b>159,000</b>	<b>369,000</b>	<b>-1,140</b>	<b>,254</b>
	<b>N</b>	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>W de Wilcoxon</b>	<b>z</b>	<b>Signif.</b>
<b>Energía volumétrica</b>	<b>47</b>	<b>183,000</b>	<b>483,000</b>	<b>-1,979</b>	<b>,048</b>
	<b>N</b>	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>W de Wilcoxon</b>	<b>z</b>	<b>Signif.</b>
<b>Volumen eco</b>	<b>46</b>	<b>119,000</b>	<b>372,000</b>	<b>-3,189</b>	<b>,001</b>

Se demuestran diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,05$  para todas las variables excepto para la variable diámetro **a** medido mediante RM.

La energía volumétrica presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p < 0,05$ ). La energía volumétrica fue mayor en el grupo CT.

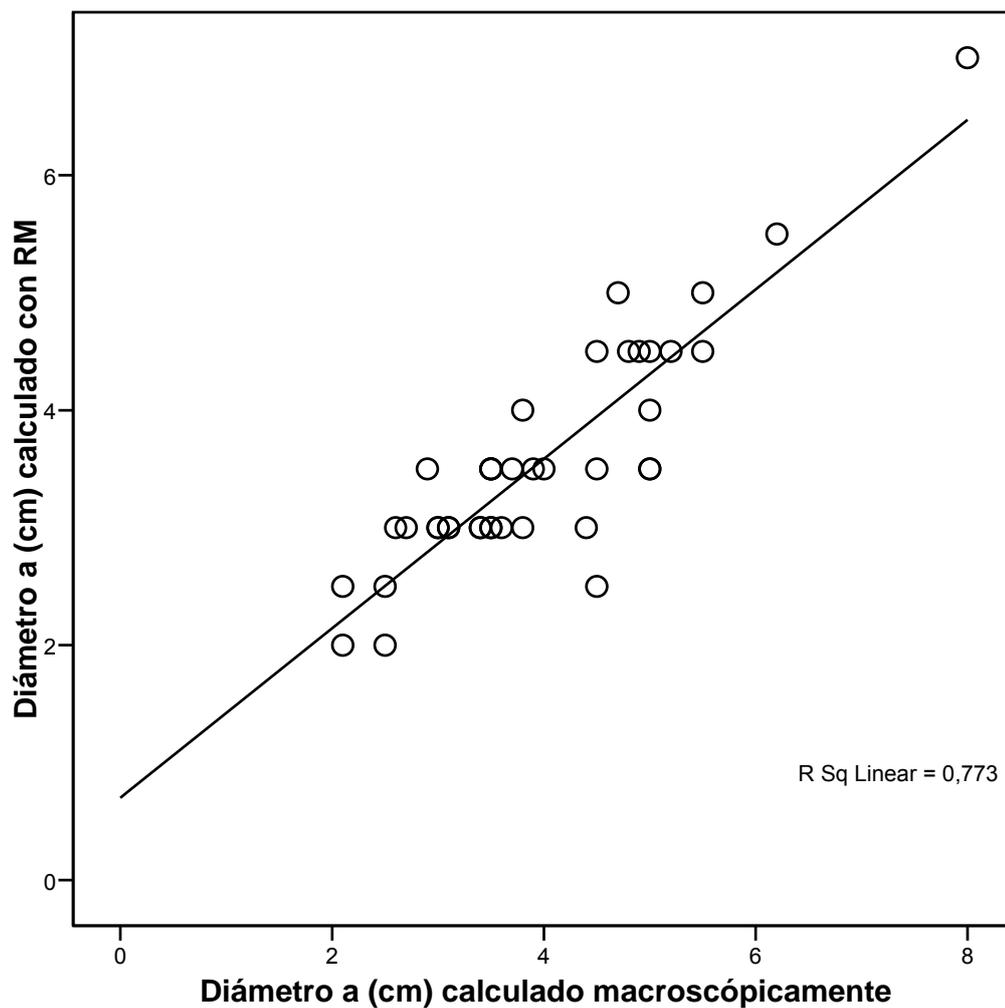
El volumen medido con ecografía presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p < 0,05$ ). El volumen medido con ecografía fue mayor en el grupo HÍBRIDO.

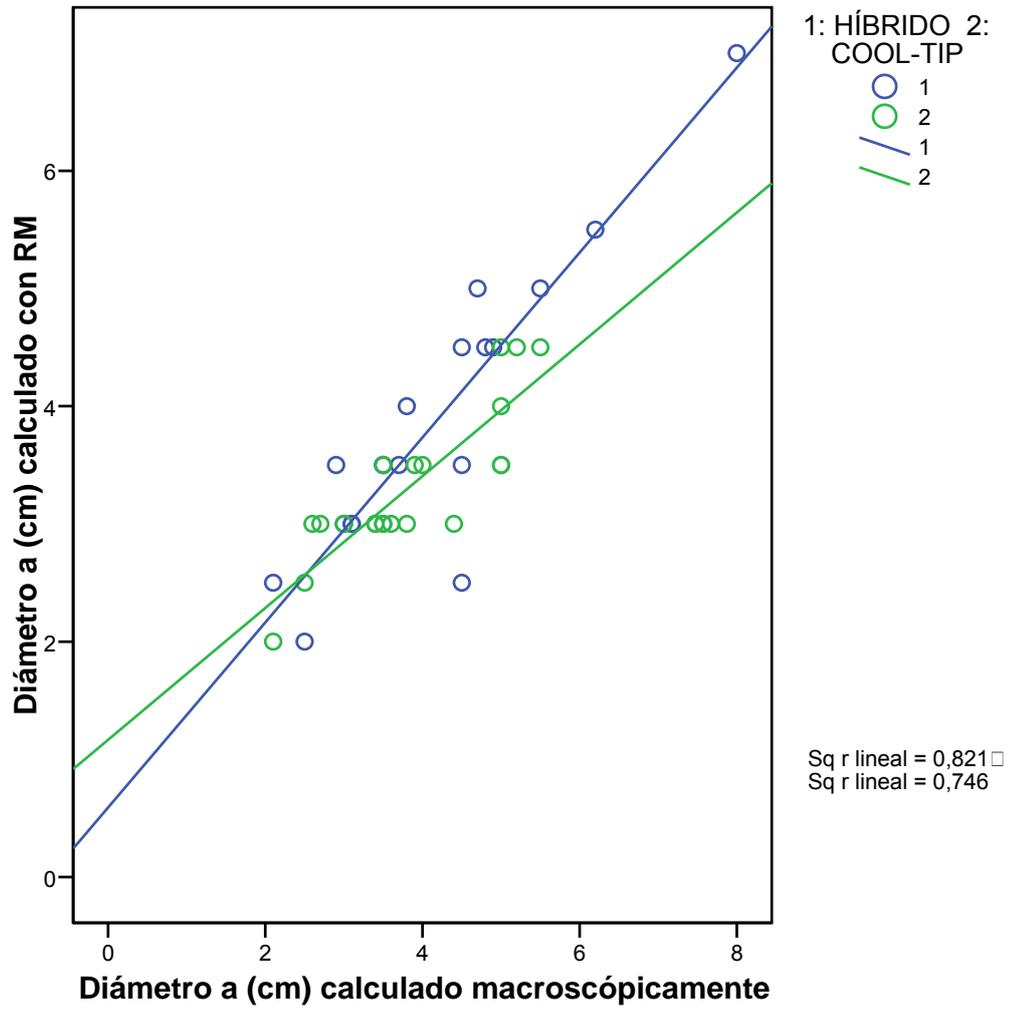
### **5.1.3 Modelos de regresión**

#### **5.1.3.1 Regresión entre los diámetros inter-pruebas.**

Se obtienen coeficientes de determinación para hallar la relación existente entre los diferentes diámetros medidos macroscópicamente y los obtenidos por ecografía y resonancia magnética (RM).

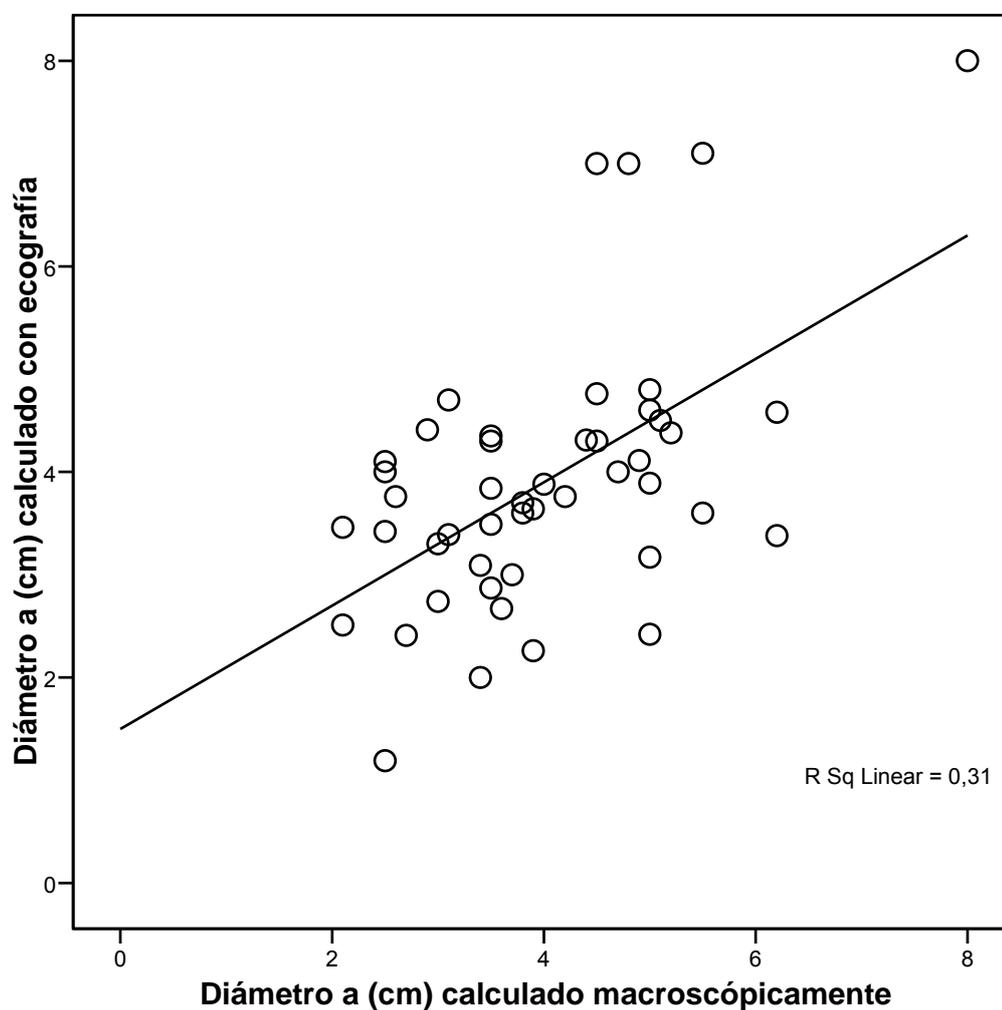
El diámetro **a** medido con RM presenta un coeficiente de determinación del 77% con el diámetro **a** medido macroscópicamente. Lo que significa que el 77% de la variación del diámetro **a** medido con RM se explica con el diámetro **a** medido macroscópicamente.

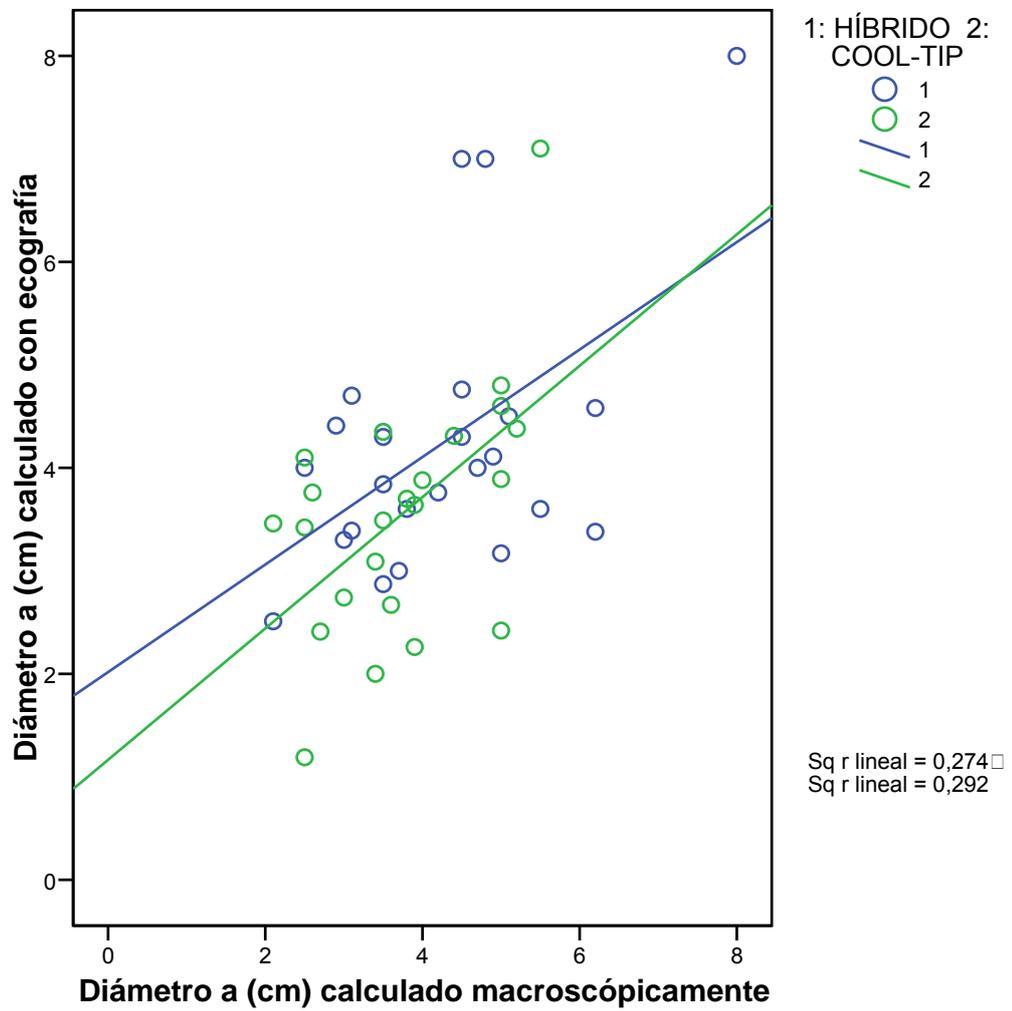




El diámetro **a** medido con RM presenta un coeficiente de determinación del 82% con el diámetro **a** medido macroscópicamente para el Grupo 1 (híbrido) y del 74% para el Grupo 2 (cool-tip).

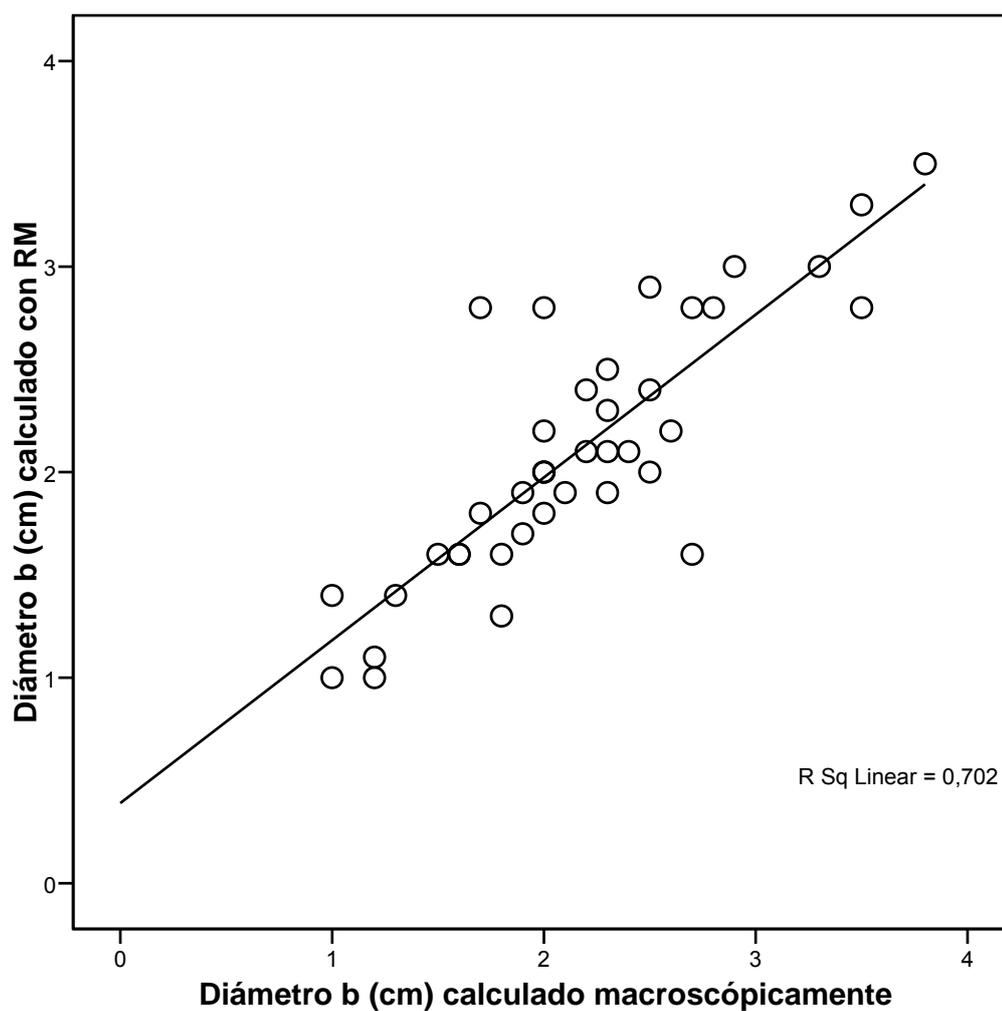
El diámetro **a** medido con ecografía presenta un coeficiente de determinación del 31% con el diámetro **a** medido macroscópicamente. Lo que significa que el 31% de la variación del diámetro **a** medido con ecografía se explica con el diámetro **a** medido macroscópicamente.

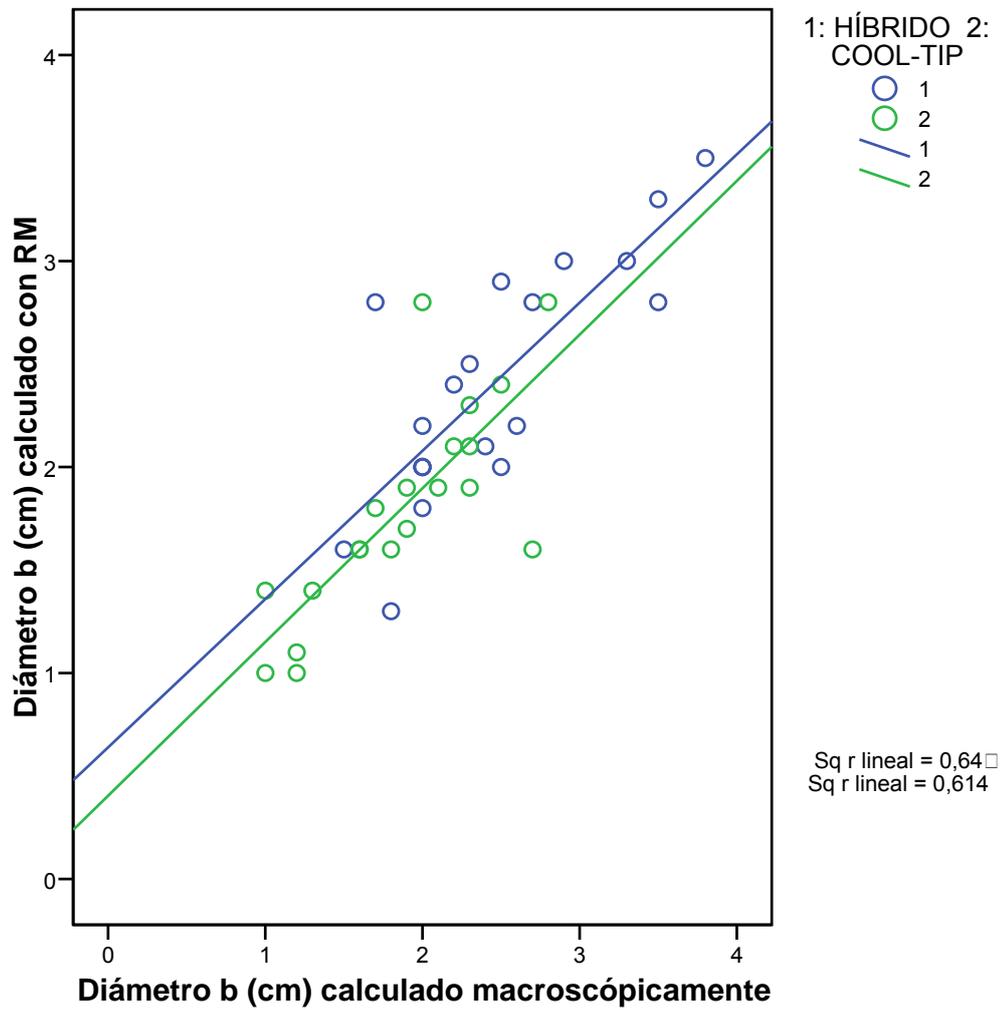




El diámetro **a** medido con ecografía presenta un coeficiente de determinación del 27% con el diámetro **a** medido macroscópicamente para el Grupo 1 (híbrido) y del 29% para el Grupo 2 (cool-tip).

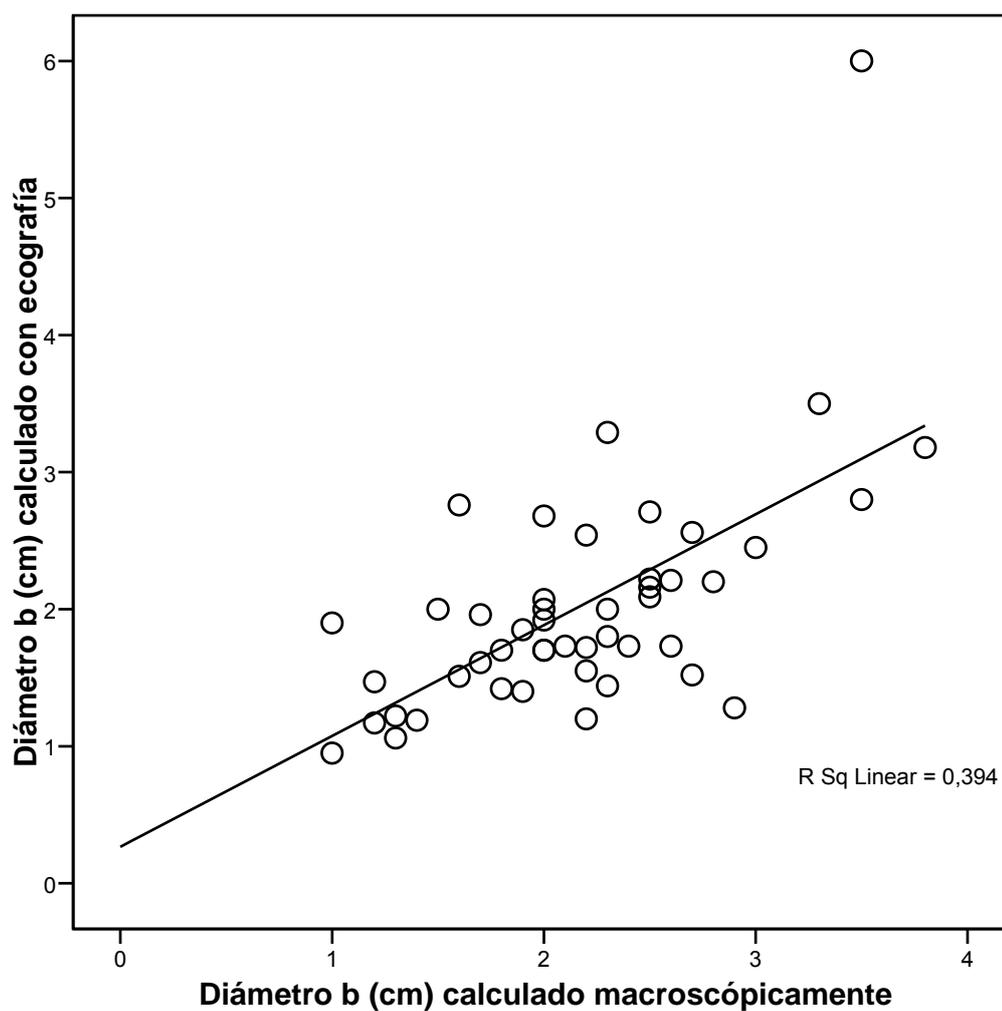
El diámetro **b** medido con RM presenta un coeficiente de determinación del 70% con el diámetro **b** medido macroscópicamente. Lo que significa que el 70% de la variación del diámetro **b** medido con RM se explica con el diámetro **b** medido macroscópicamente.

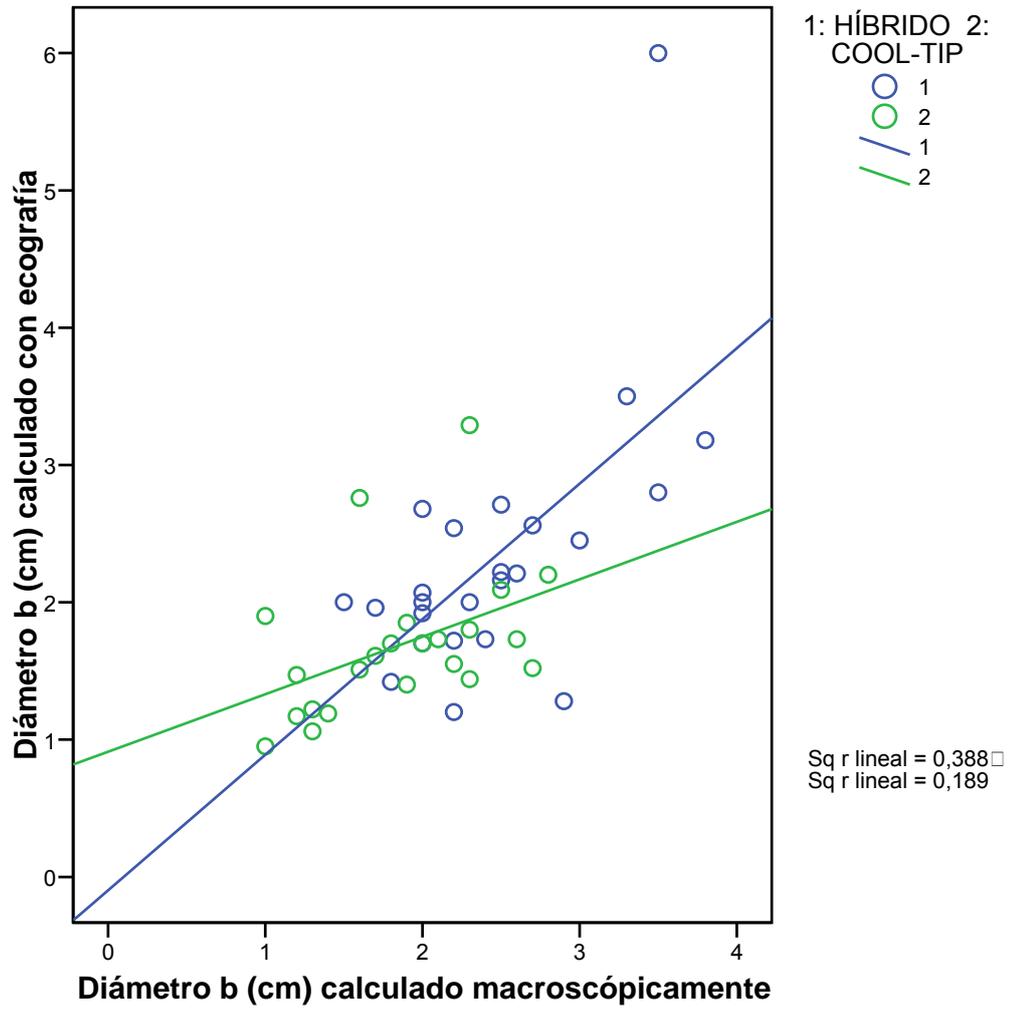




El diámetro **b** medido con RM presenta un coeficiente de determinación del 64% con el diámetro **b** medido macroscópicamente para el Grupo 1 (híbrido) y del 61% para el Grupo 2 (cool-tip).

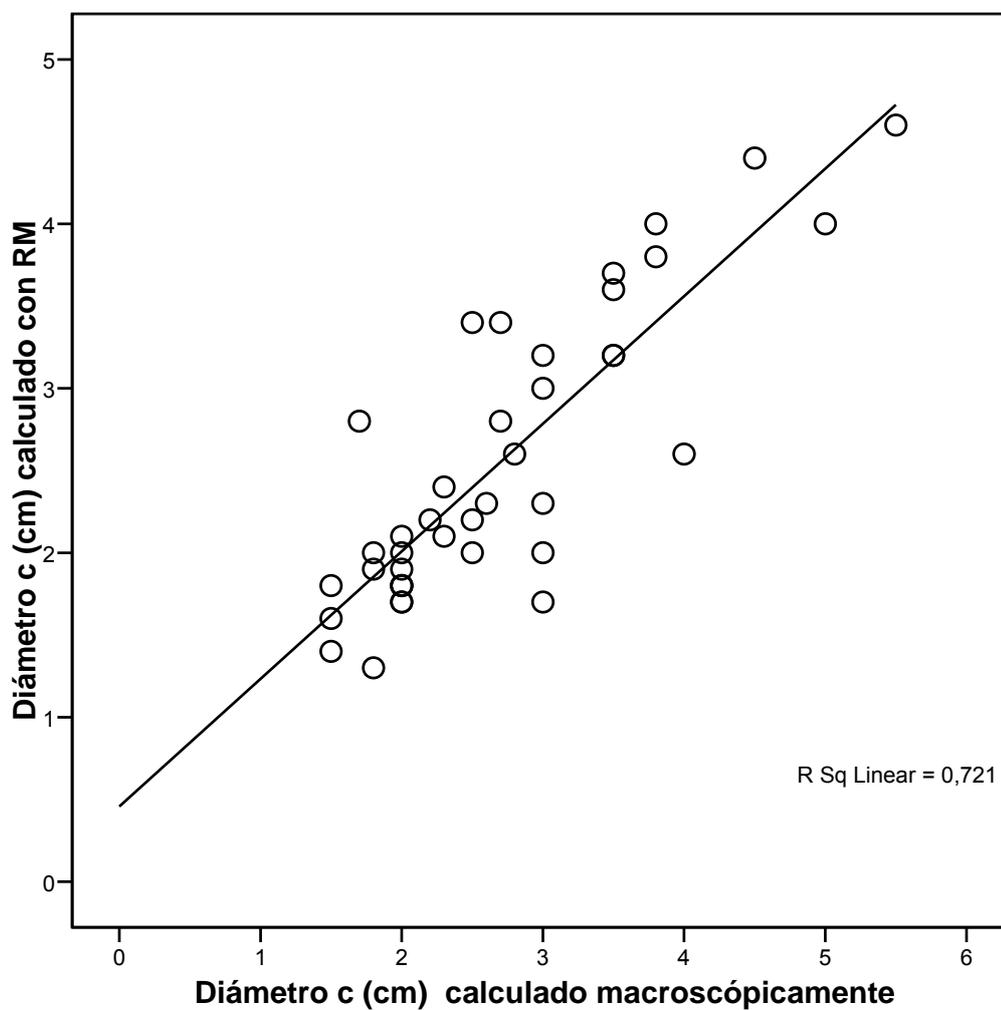
El diámetro **b** medido con ecografía presenta un coeficiente de determinación del 39% con el diámetro **b** medido macroscópicamente. Lo que significa que el 39% de la variación del diámetro **b** medido con ecografía se explica con el diámetro **b** medido macroscópicamente.

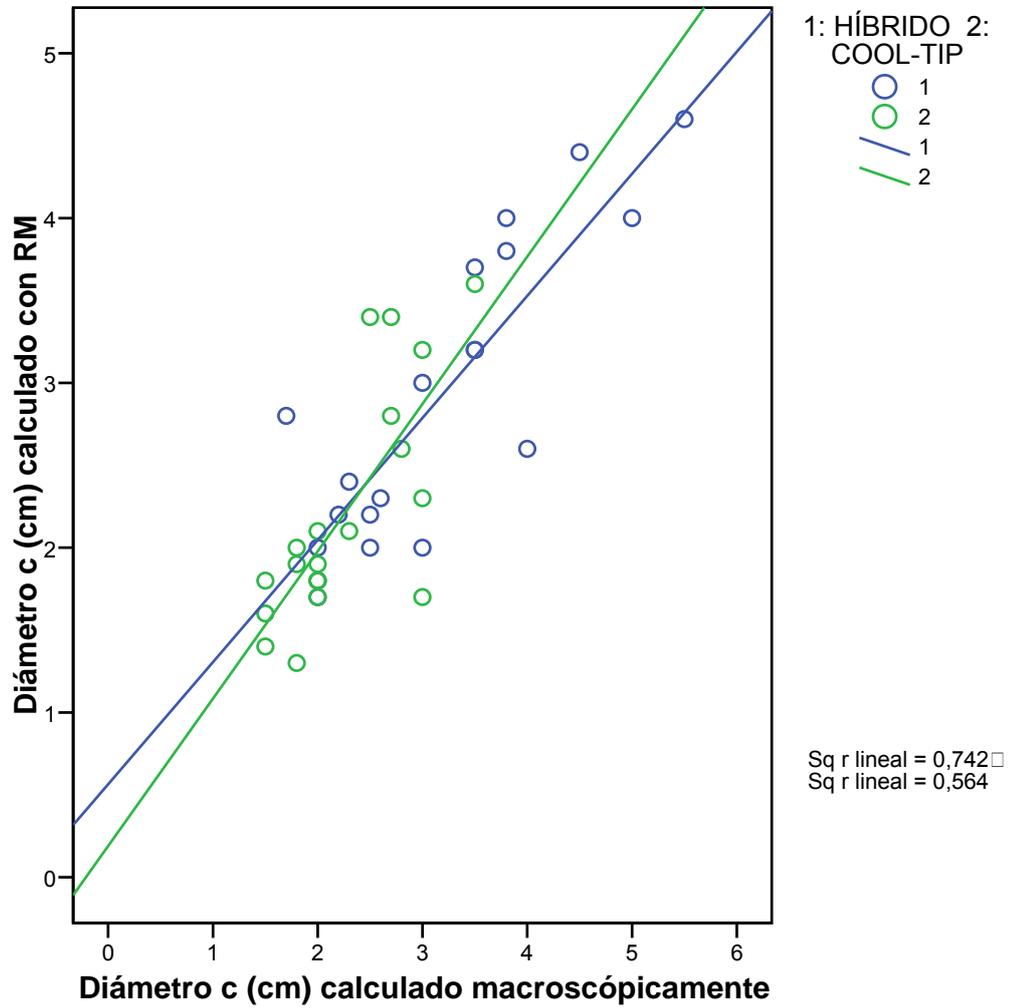




El diámetro **b** medido con ecografía presenta un coeficiente de determinación del 39% con el diámetro **b** medido macroscópicamente para el Grupo 1 (híbrido) y del 19% para el Grupo 2 (cool-tip).

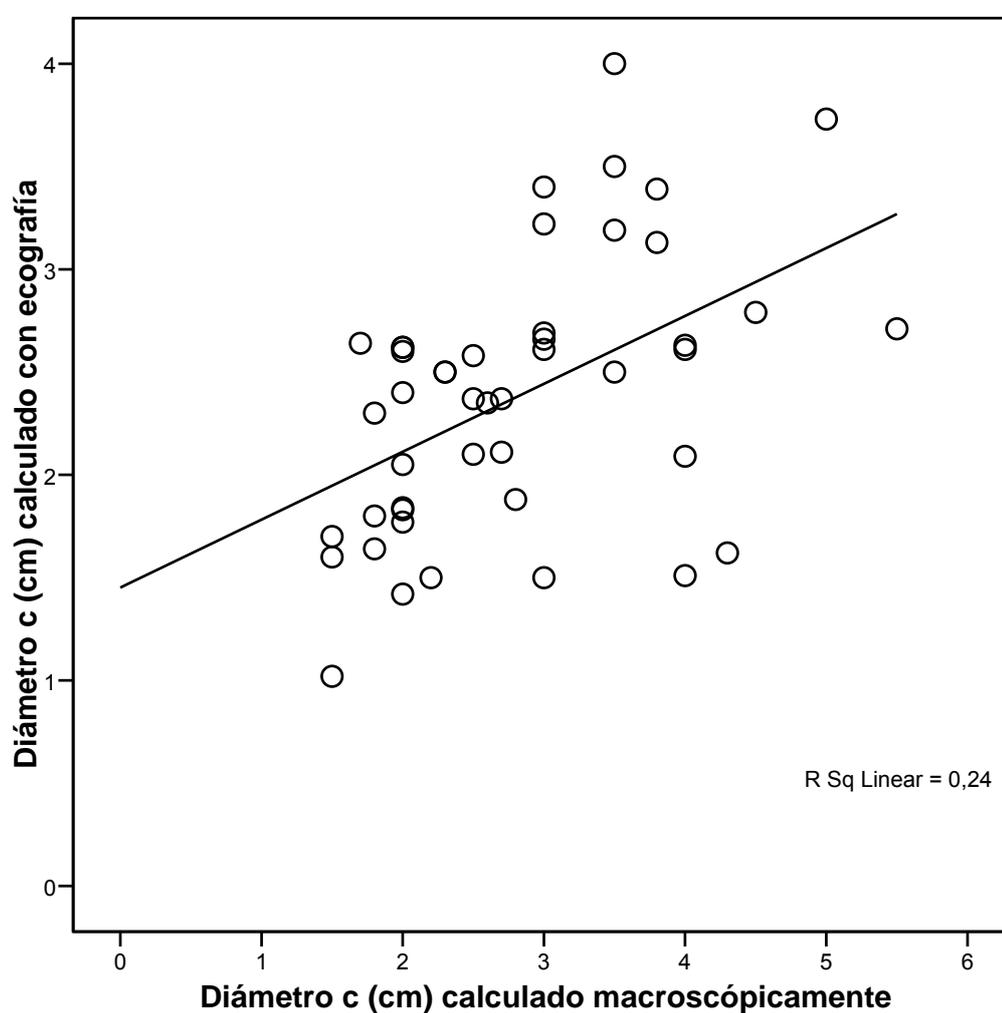
El diámetro **c** medido con RM presenta una correlación del 72% con el diámetro **c** medido macroscópicamente. Lo que significa que el 72% de la variación del diámetro **c** medido con RM se explica con el diámetro **c** medido macroscópicamente.

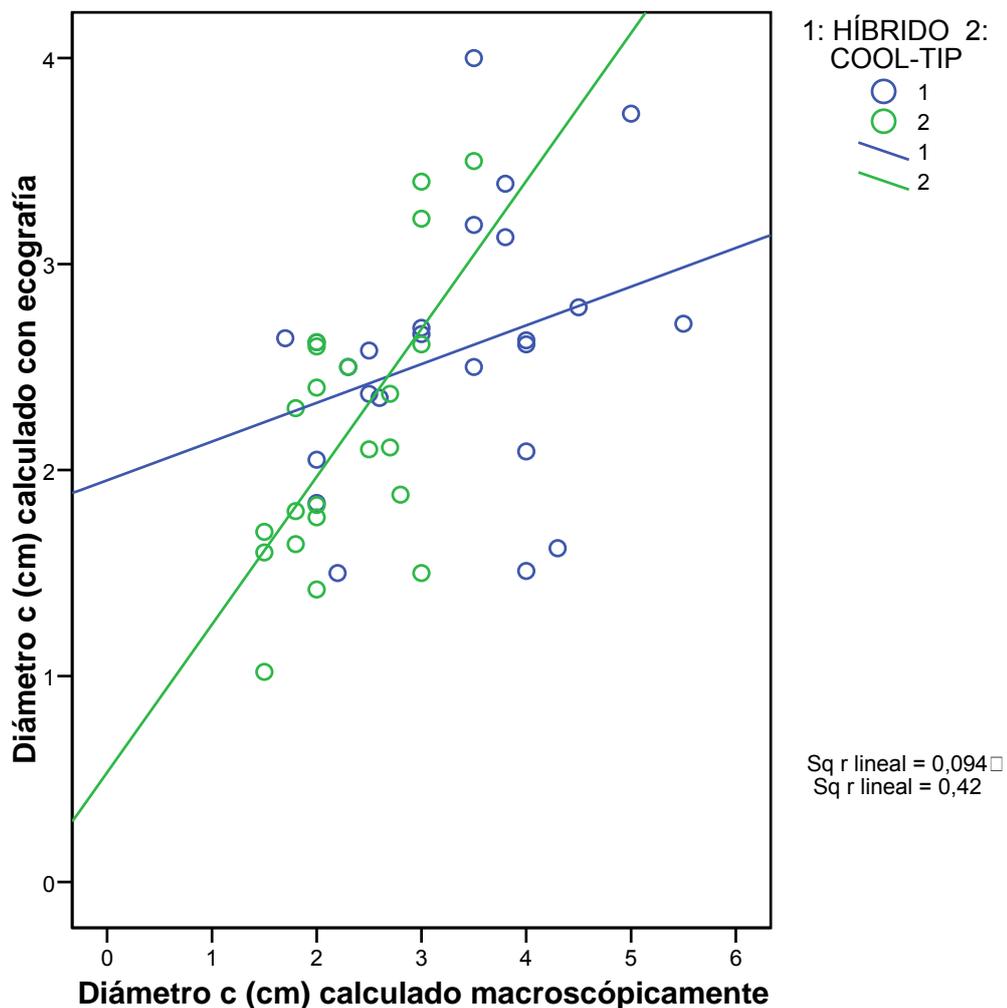




El diámetro **c** medido con RM presenta un coeficiente de determinación del 74% con el diámetro **c** medido macroscópicamente para el Grupo 1 (híbrido) y del 56% para el Grupo 2 (cool-tip).

El diámetro **c** medido con ecografía presenta una correlación del 24% con el diámetro **c** medido macroscópicamente. Lo que significa que el 24% de la variación del diámetro **c** medido con ecografía se explica con el diámetro **c** medido macroscópicamente.



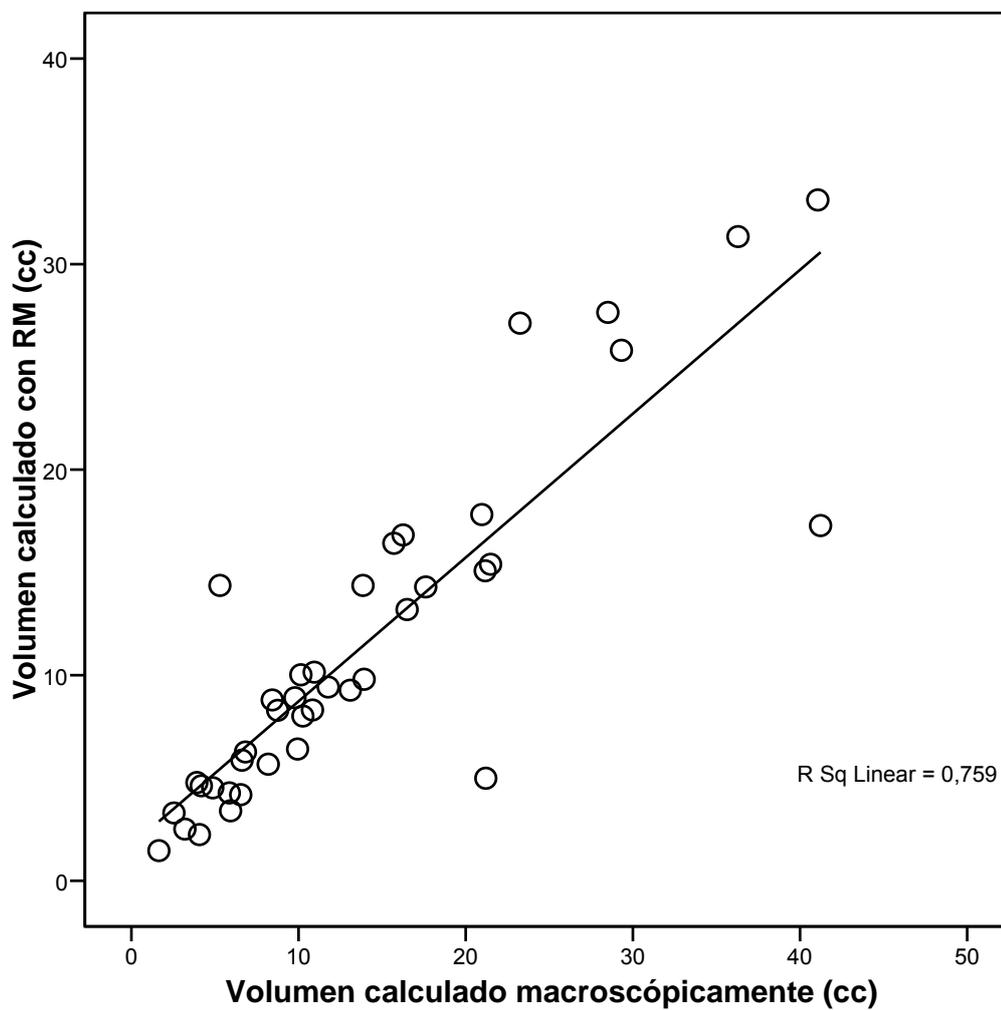


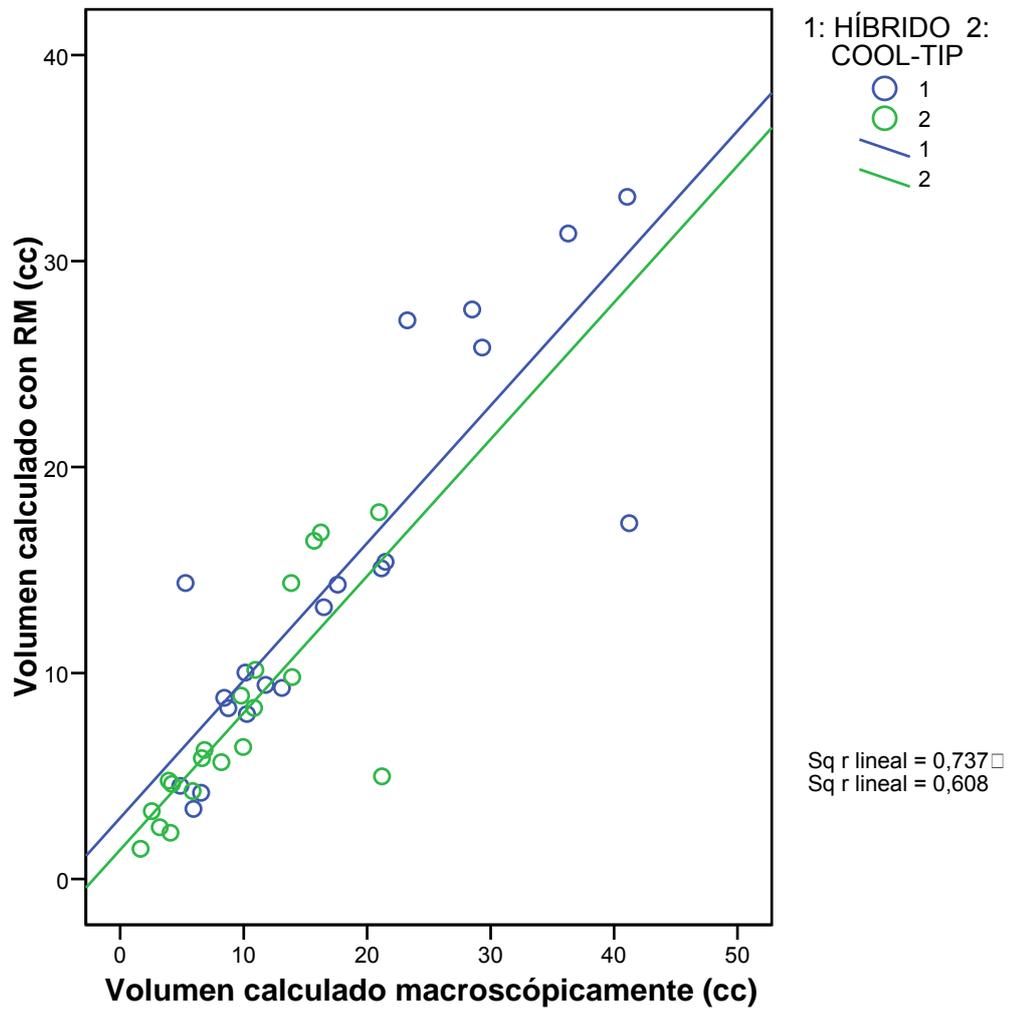
El diámetro  $c$  medido con ecografía presenta un coeficiente de determinación del 9% con el diámetro  $c$  medido macroscópicamente para el Grupo 1 (híbrido) y del 42% para el Grupo 2 (cool-tip).

## 5.2 REGRESIÓN ENTRE LOS VOLÚMENES INTER-PRUEBAS.

Se obtienen coeficientes de determinación para hallar la relación existente entre el volumen medido macroscópicamente y el obtenido por ecografía y resonancia magnética (RM).

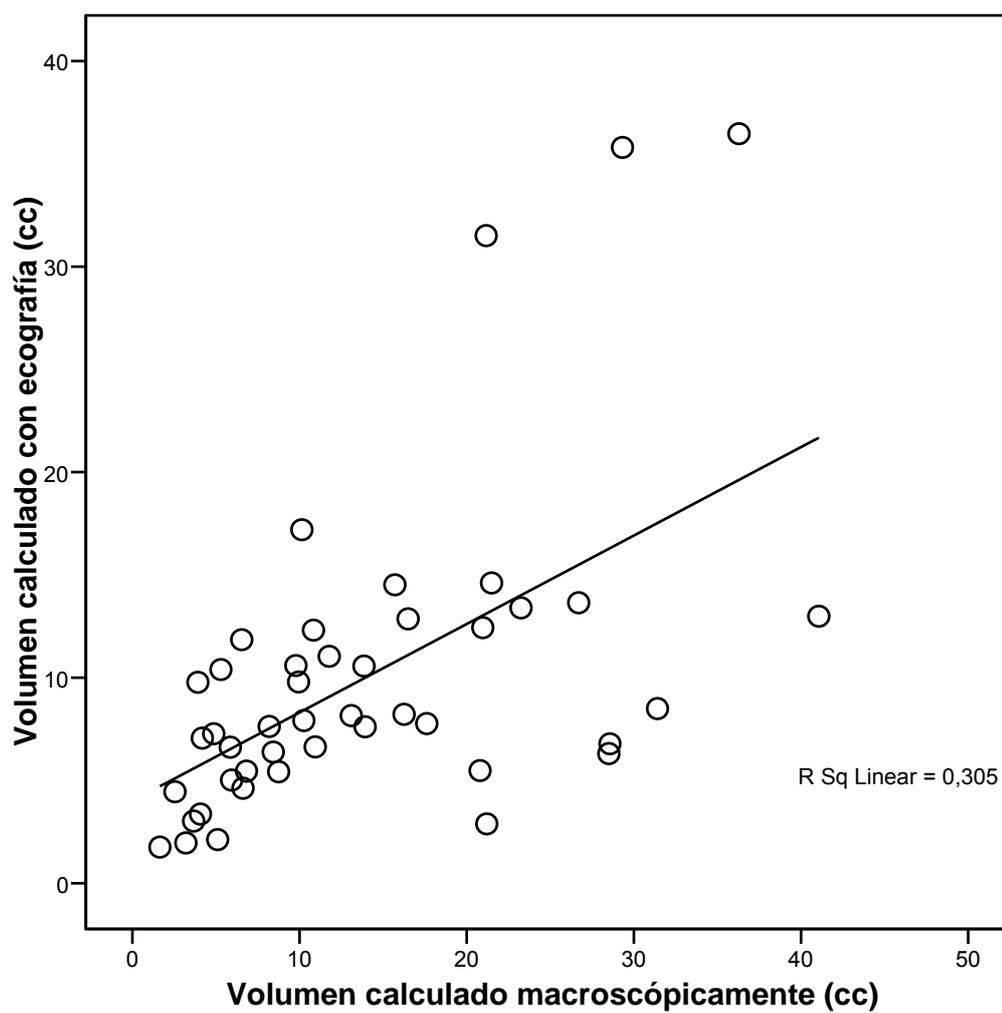
El volumen calculado con RM presenta un coeficiente de detrmínación del 76% con el volumen calculado macroscópicamente. Lo que significa que el 76% de la variación del volumen medido con RM se explica con el volumen medido macroscópicamente.

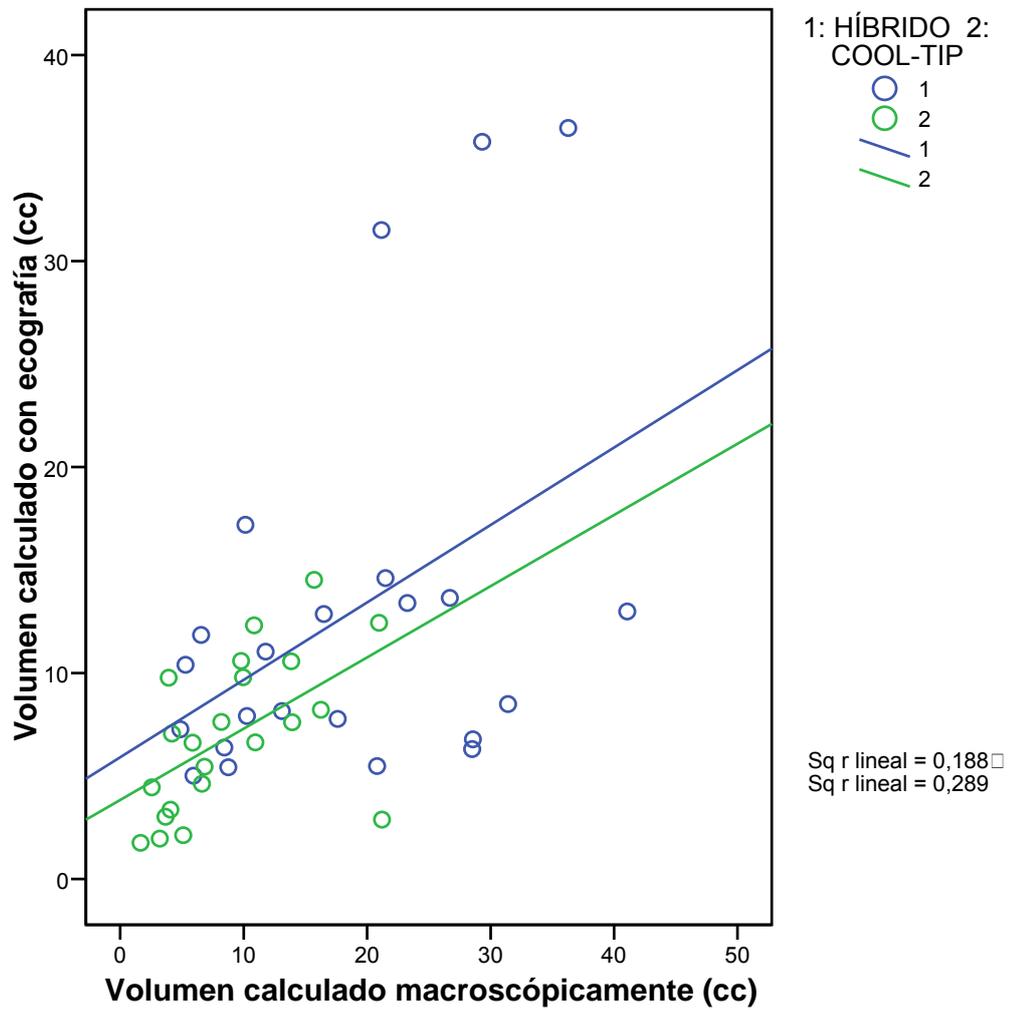




El volumen calculado con RM presenta un coeficiente de determinación del 73% con el volumen calculado macroscópicamente para el Grupo 1 (híbrido) y del 61% para el Grupo 2 (cool-tip).

El volumen calculado con ecografía presenta un coeficiente de detrmnación del 30% con el volumen calculado macroscópicamente. Lo que significa que el 30% de la variación del volumen medido con ecografía se explica con el volumen medido macroscópicamente

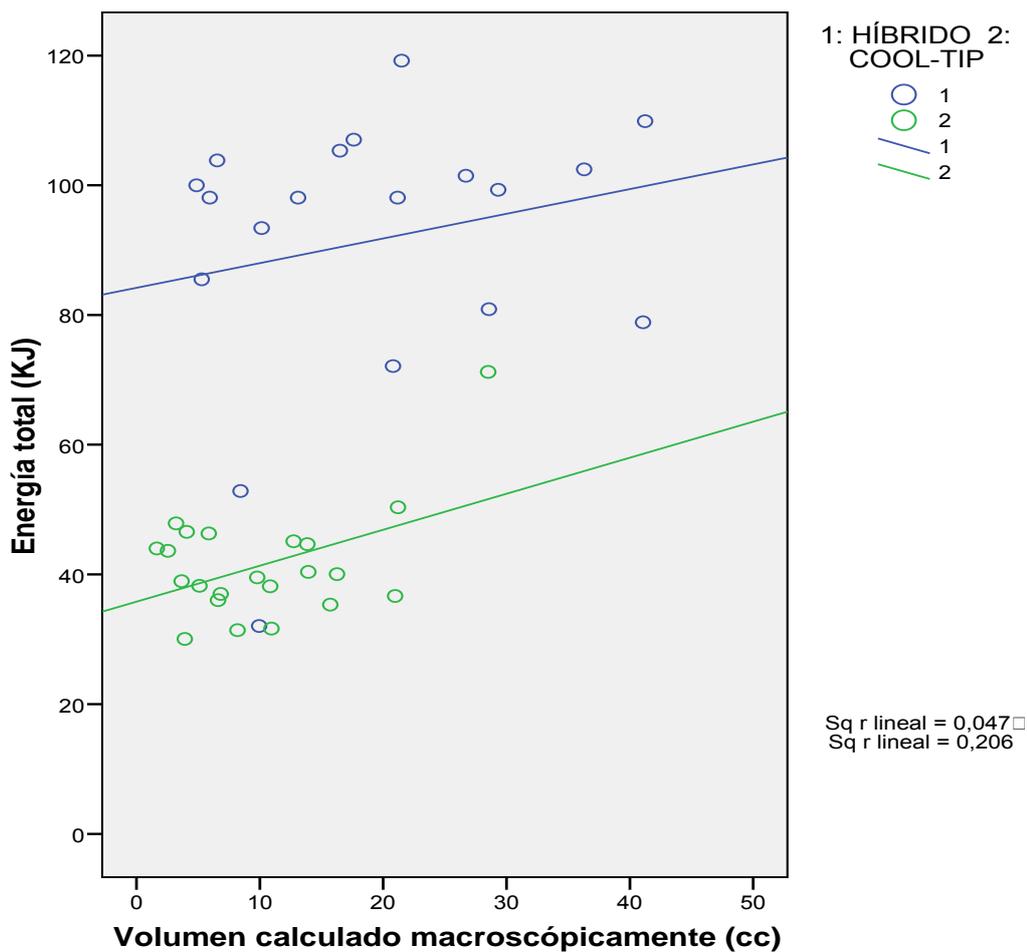




El volumen calculado con ecografía presenta un coeficiente de detrmnación del 19% con el volumen calculado macroscópicamente para el Grupo 1 (híbrido) y del 29% para el Grupo 2 (cool-tip).

#### 5.2.1.1 Regresión entre energía total con volumen (calculado macroscópicamente)

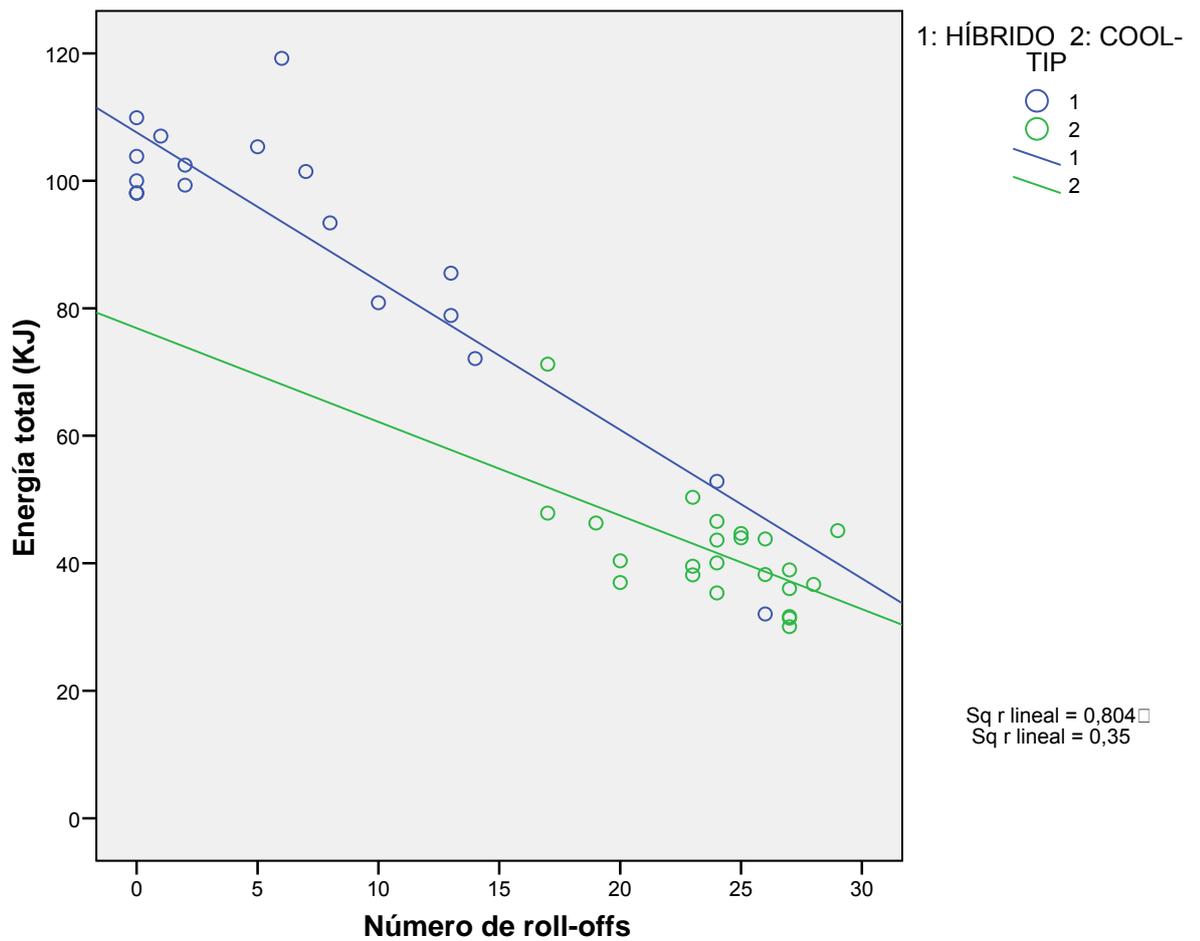
El coeficiente de determinación la energía y el volumen de la lesión es del 0,2 que indica que el 20% de la variación de los valores del volumen de coagulación se explica con la energía depositada (Vol= 4,02 + 0,16 x energía, para p = 0,004 y con r<sup>2</sup> = 0,191).



### 5.2.1.2 Regresión nº de roll-offs con energía total

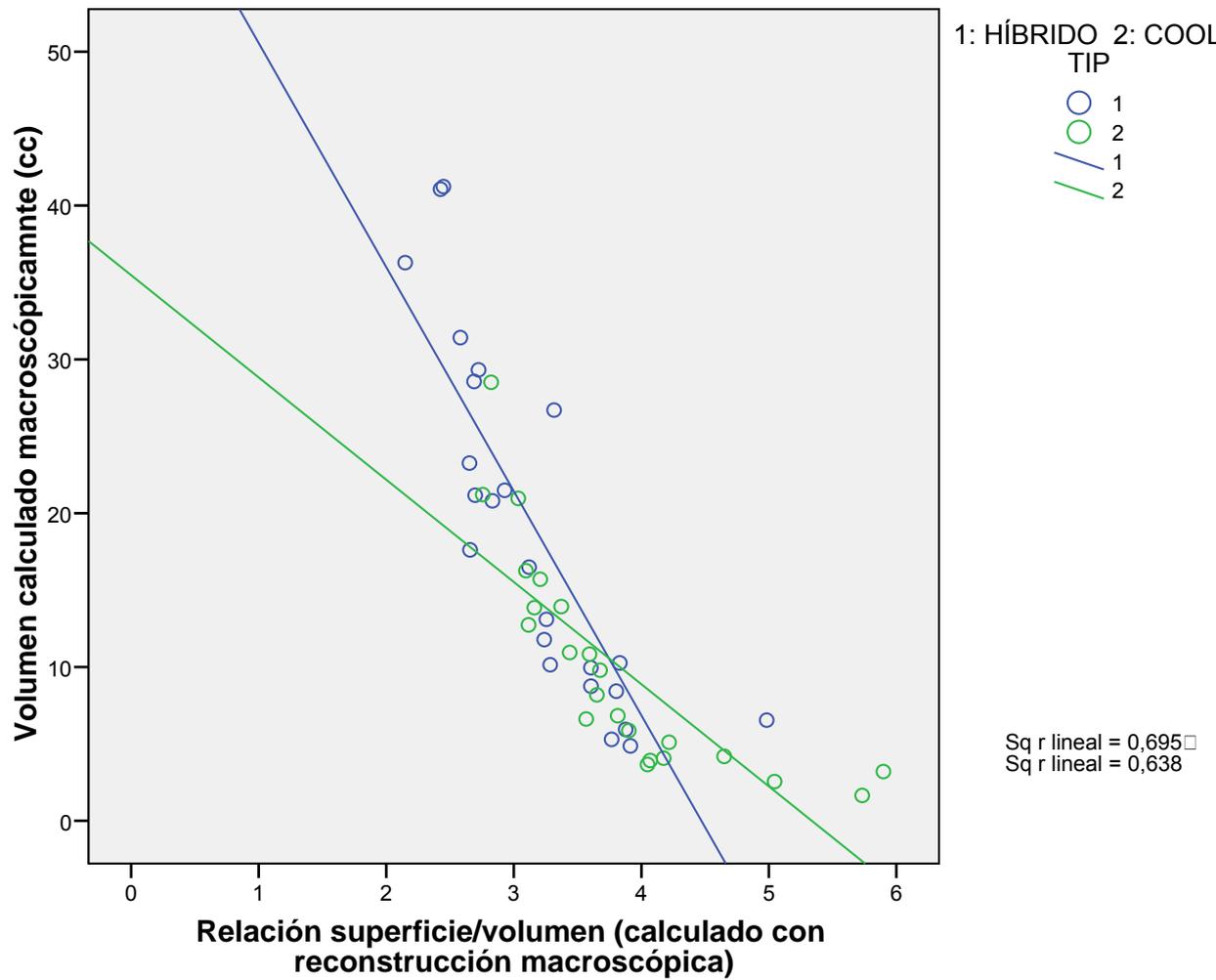
Del modelo de regresión lineal de nº de roll off con energía para el grupo CT, se obtiene un coeficiente de determinación del 30%. Es decir, el 30% de la variación de los valores de la energía depositada se explica con el número de roll-offs (Energía =  $76,98 - 1,46 \times \text{n}^\circ$  de roll off, con  $r^2 = 0,3$  y  $p=0,007$ ).

Del modelo de regresión lineal de nº de roll off con energía para el grupo HÍBRIDO, se obtiene un coeficiente de determinación del 76%. Es decir, el 76% de la variación de los valores de la energía depositada se explica con el número de roll-offs (Energía =  $76,98 - 1,46 \times \text{n}^\circ$  de roll off, con  $r^2 = 0,3$  y  $p=0,007$ ).



### **5.2.1.3 Regresión volumen con relación superficie/volumen (regularidad)**

Del modelo de regresión lineal de volumen lesional con regularidad (relación superficie/volumen) para ambos grupos, se obtiene un coeficiente de determinación del 64%. Es decir, el 64% de la variación de los valores del volumen de la lesión se explica con la regularidad (Volumen =  $50,58 - 10,31 \times$  regularidad, con  $r^2 = 0,64$  y  $p=0,000$ ).

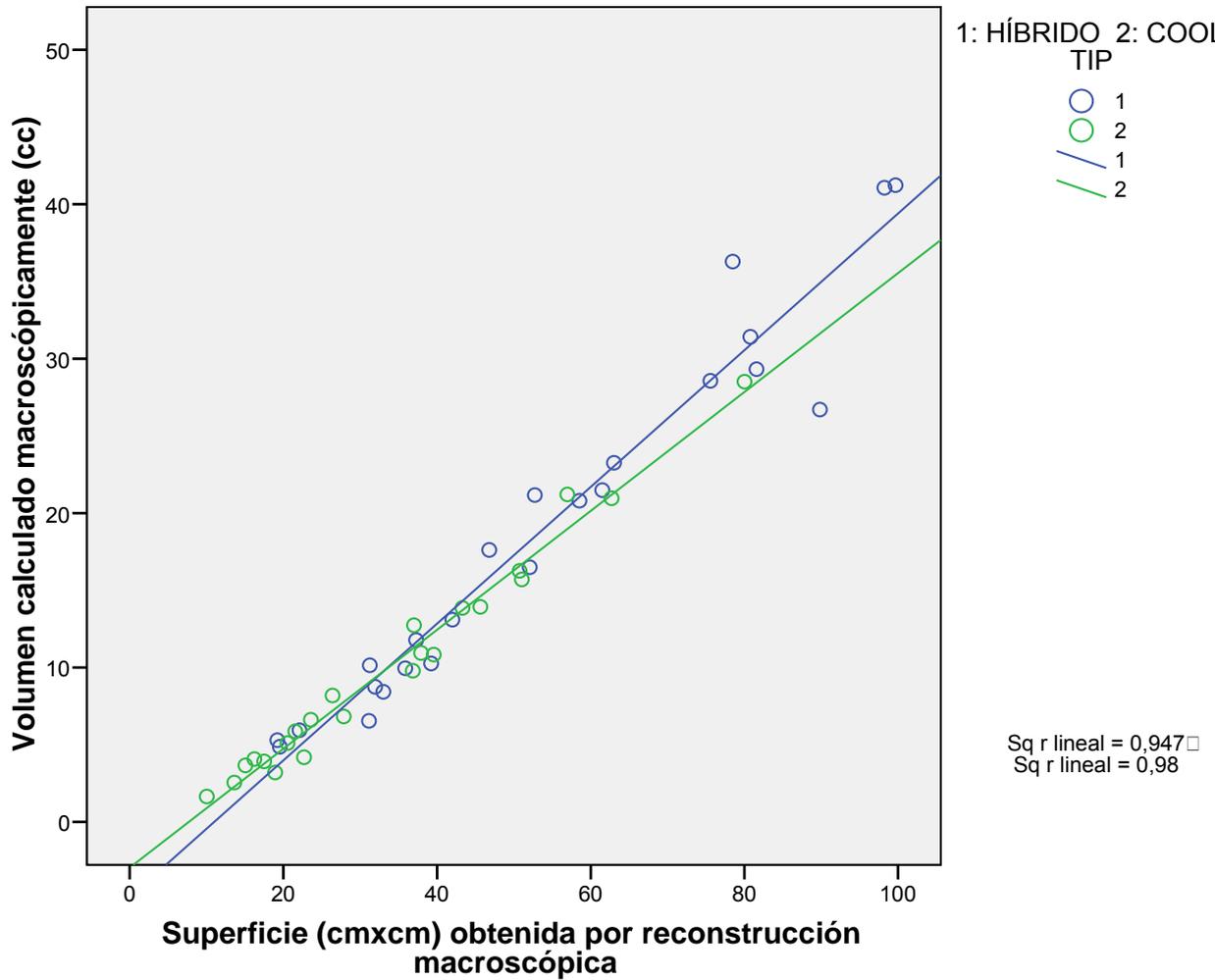


#### 5.2.1.4 Regresión superficie con volumen calculado macroscópicamente

Del modelo de regresión lineal de superficie lesional con el volumen para el grupo COOL-TIP, se obtiene un coeficiente de determinación del 98%. Es decir, el 98% de la variación de los

valores de la superficie de la lesión se explica con volumen (Superficie =  $8,21+2,5 \times$  volumen, con  $r^2 = 0,98$  y  $p=0,000$ ).

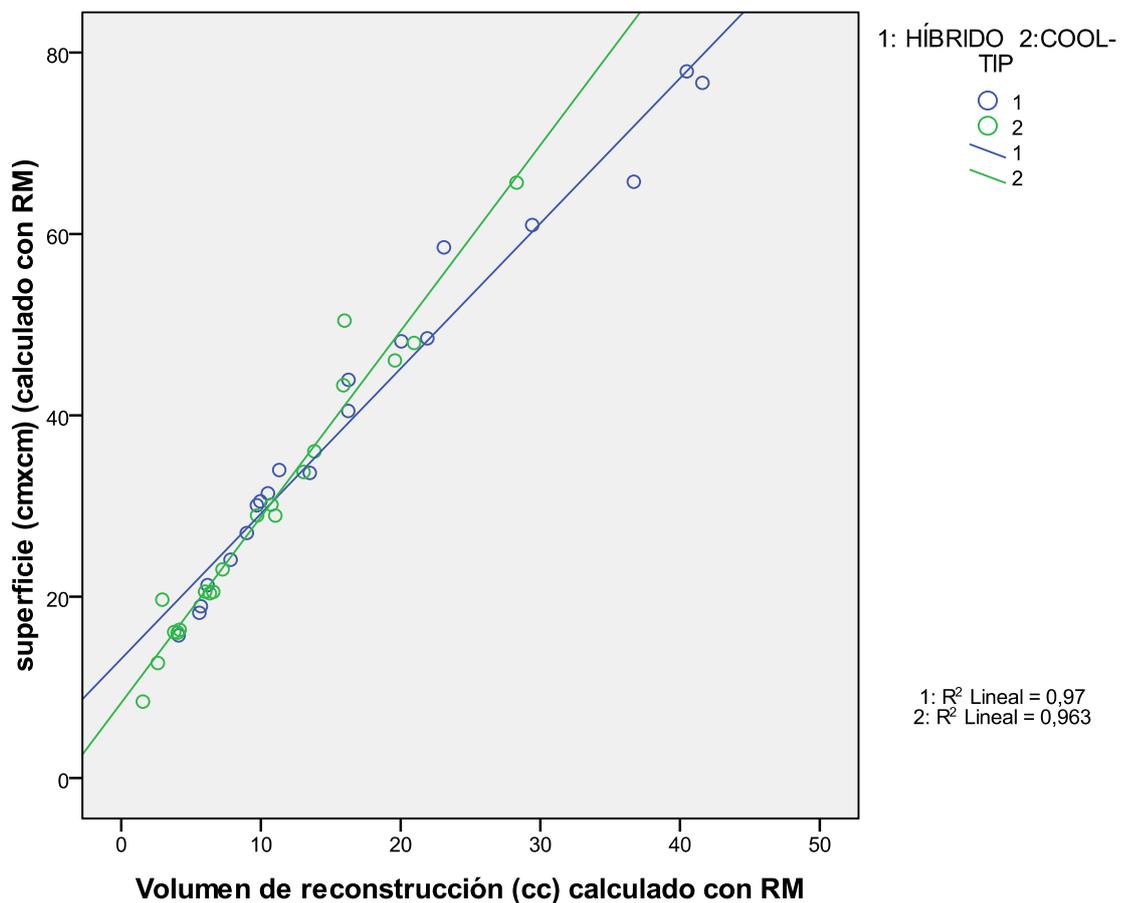
Del modelo de regresión lineal de superficie lesional con el volumen para el grupo HÍBRIDO, se obtiene un coeficiente de determinación del 94%. Es decir, el 94% de la variación de los valores de la superficie de la lesión se explica con el volumen (Superficie =  $13,21+2,1 \times$  volumen, con  $r^2 = 0,94$  y  $p=0,000$ ).



#### **5.2.1.5 Regresión superficie con volumen obtenido por reconstrucción con RM**

Del modelo de regresión lineal de superficie lesional con el volumen obtenido por reconstrucción con RM para el grupo COOL-TIP, se obtiene un coeficiente de determinación del 97%. Es decir, el 97% de la variación de los valores de la superficie de la lesión se explica con el volumen (Superficie =  $8,148 + 2,5 \times$  volumen de reconstrucción RM, con  $r^2 = 0,96$  y  $p=0,000$ ).

Del modelo de regresión lineal de superficie lesional con el volumen para el grupo HÍBRIDO, se obtiene un coeficiente de determinación del 97%. Es decir, el 97% de la variación de los valores de la superficie de la lesión se explica con el volumen (Superficie =  $17,92 + 2,09 \times$  volumen de reconstrucción RM, con  $r^2 = 0,97$  y  $p=0,000$ ).



### 5.3 RESULTADOS MÁS SIGNIFICATIVOS

En cuanto al **comportamiento eléctrico** se obtuvieron diferencias significativas entre los dos electrodos empleados.

El número de roll-offs en el grupo 2 (cool-tip) fue  $23,9 \pm 3.4$  frente a  $6,8 \pm 8.0$  en el grupo 1 (electrodo híbrido) ( $p < 0.001$ ). Es decir, el número de paradas fue mucho menor en el aplicador híbrido. Por otra parte, en el grupo 1, se obtuvieron diferentes patrones de roll-off, mientras en el grupo 2, el número de roll-off era muy similar en todas las ablaciones.

En el Grupo 1, el 45 % de los casos mostraron 2 o menos roll-offs en el Grupo 1, en un caso se obtuvieron 24 roll-offs y en el 30 % de los casos, entre 10 y 20. En el 30 % de los casos, no se detectaron roll-offs y la potencia y la impedancia se mantuvieron más o menos constantes a lo largo del procedimiento. En otros casos, la aparición de roll-offs fue en la última fase de la ablación.

De manera que el aplicador híbrido se comporta de forma similar al Cool-Tip, pero con dos importantes diferencias:

- 1) Los roll-offs fueron más espaciados en el tiempo en comparación con el Cool-tip
- 2) La potencia fue considerablemente mayor en el aplicador híbrido.

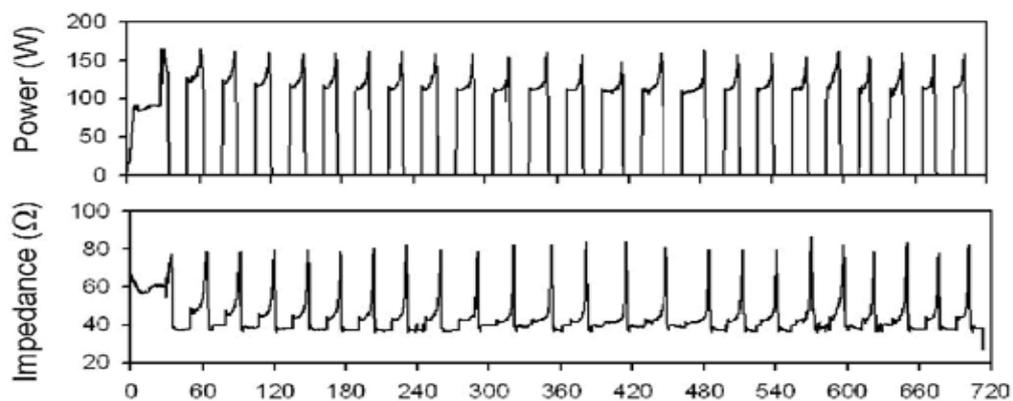


Figura 5.2.1 : Gráficas de potencia e impedancia del procedimiento de ablación (12 minutos), con electrodo Cool-tip. Se visualizan roll-offs (rápido incremento de la impedancia con posterior caída de la potencia) que aparecen prácticamente equidistantes en el tiempo.

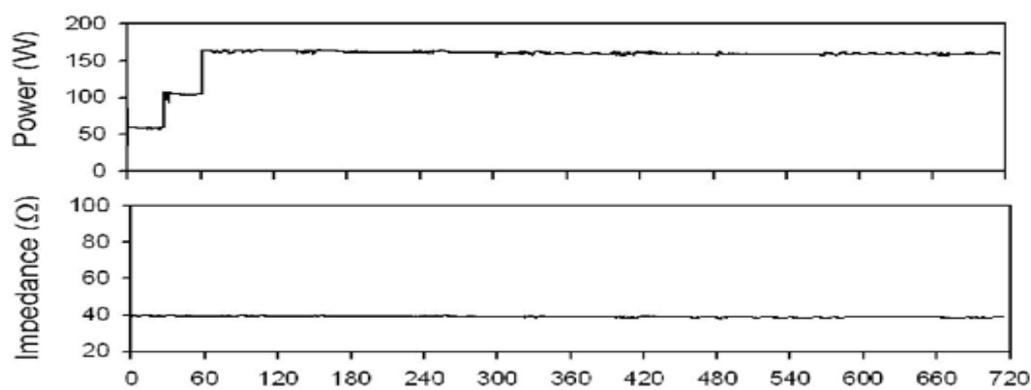


Figura 5.2.2: Gráficas de potencia e impedancia del procedimiento de ablación (12 minutos), con electrodo híbrido. En este tipo de comportamiento no hay roll-offs. El 45% de las ablaciones mostraron 2 o menos roll-offs.

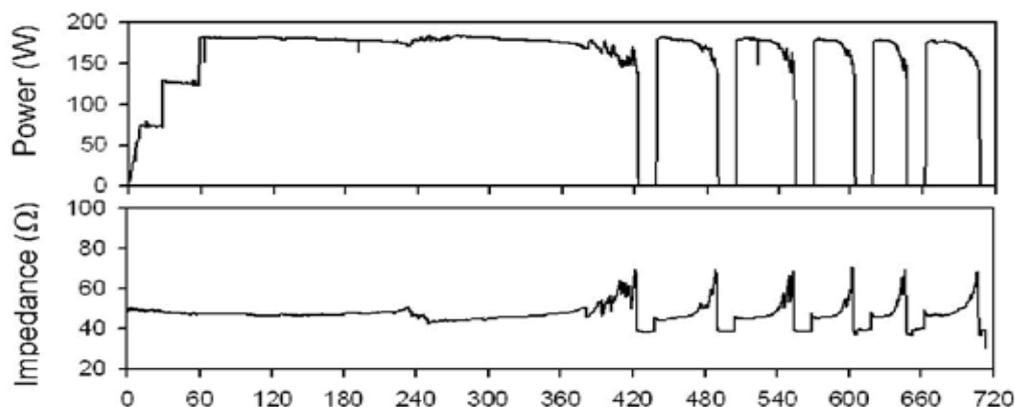


Figura 5.2.3: Gráficas de potencia e impedancia del procedimiento de ablación (12 minutos), con electrodo híbrido. En este tipo de comportamiento hay 6 roll-offs, durante la última fase de la ablación. Los roll-offs son más espaciados en el tiempo que con el aplicador Cool-tip.

La potencia media y la energía fueron significativamente mayores en el grupo del aplicador híbrido: la potencia era un 117 % superior ( $57,6 \pm 11,9$  W frente a  $123,8 \pm 39,4$  W) y la energía un 122 % mayor ( $41,5 \pm 8,62$  kJ frente a  $91,5 \pm 20,9$  kJ). Además, para evitar el efecto de los períodos de parada (que fueron más frecuentes en el grupo 2) se incluyó el concepto de potencia media modificada. Este nuevo parámetro también fue un 34 % mayor con el aplicador híbrido ( $110,4 \pm 14,0$  W frente a  $146,7 \pm 14,4$  W).

No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para el diámetro axial. Sin embargo, ambos diámetros transversales (b y c) fueron un 60 % mayor en el Grupo 1 respecto al grupo 2 (cuadro III). Con el electrodo híbrido se obtuvieron lesiones casi el doble de voluminosas que con el electrodo cool-tip. El análisis de regresión lineal entre la energía depositada y volumen de coagulación fue significativo ( $p = 0,004$ ) aunque con un coeficiente de correlación bajo ( $r^2 = 0,2$ ). Estos resultados fueron similares en el análisis de regresión entre potencia media y número de roll-offs con el volumen de coagulación.

En cuanto a las técnicas de imagen empleadas para la valoración volumétrica de la lesión, la ecografía presentó una correlación más baja (con el volumen medido macroscópicamente) que la resonancia magnética (de 61% frente al 87%).

Por un lado, la dispersión (desviación estándar) en el número de roll-offs en grupo 2, fue de  $24,3 \pm 3,1$ , mientras que en el grupo 1, fue de  $6,7 \pm 7,0$ , lo que sugiere que el cool-tip presenta un comportamiento más reproducible que el aplicador híbrido, desde un punto de vista eléctrico. Además, el electrodo híbrido

presenta tres diferentes comportamientos distintos. Sin embargo, el número de roll-offs fueron significativamente menores con el aplicador híbrido. Este fenómeno se explicaría con la infusión de suero salino, que retrasaría la aparición del roll-off.

Tanto la energía total depositada, como la potencia media, fueron mayores en el grupo 1, lo que contribuye de manera significativa en lograr volúmenes de coagulación mayores. A pesar de estos resultados, el coeficiente de determinación de estas variables eléctricas con el volumen generado, fue bajo (aproximadamente del 20%). Estos datos se explican con la influencia del "efecto de disipación térmica" que ejercen los vasos próximos a la lesión coagulativa (52,16). Este efecto puede ser el factor más determinante en la forma y el volumen de la lesión. Además, cuanto mayor sea el volumen de coagulación, la probabilidad de encontrar grandes vasos sanguíneos también es mayor, especialmente en la cúpula de hígado (donde existe una mayor cantidad de tejido hepático) (145,33). Este fenómeno puede explicar la variabilidad en los volúmenes de coagulación de las lesiones.

A pesar de esta limitación existente en la ablación por RF, el electrodo híbrido consiguió mayores volúmenes de coagulación que el electrodo cool-tip (casi dos veces mayores).

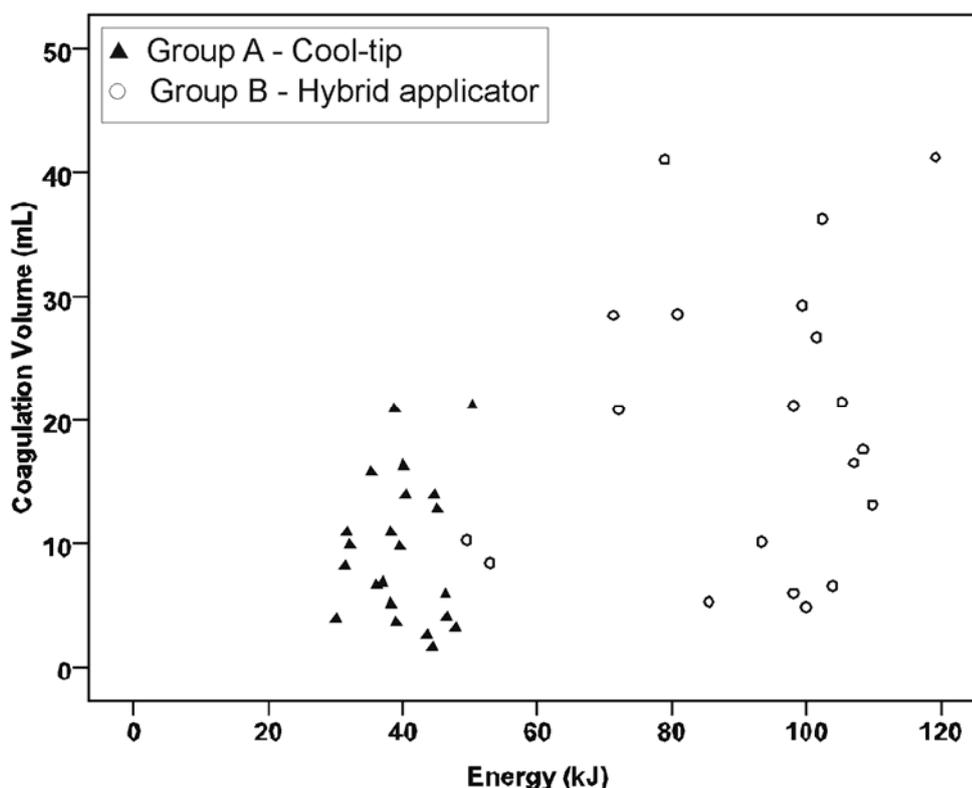


Figura 5.2.4 : Diagrama de dispersión entre la energía depositada (KJ) y el volumen de coagulación en el Grupo 1-híbrido (círculos) y en el Grupo 2-Cool-tip (triángulos). Mayor incremento de energía supone mayor volumen de coagulación ( $r^2=0,25$ );  $p=0,001$ ). La variabilidad aumenta sobretodo con mayor energía depositada (especialmente en el Grupo 1).

GRUPO	R	P (W)	E (KJ)	P* (W)
<b>1: ELECTRODO HÍBRIDO</b>	<b>6.7 ± 7.0</b>	<b>129.9 ± 24.8</b>	<b>91.9 ± 18.9</b>	<b>148.5 ± 10.7</b>
<b>2: COOL-TIP</b>	<b>24.3 ± 3.1</b>	<b>55.5 ± 7.9</b>	<b>39.8 ± 5.7</b>	<b>108.2 ± 11.5</b>
<b>VALOR p</b>	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

Figura 5.2.5: Resultados eléctricos. Valores que corresponden a media ± desviación estándar. R: nº de roll-offs, E: energía, P\*: potencia media corregida.

El **volumen de coagulación** fue significativamente mayor en el Grupo 1, tanto en el cálculo sin reconstrucción ( $19,54 \pm 11,53 \text{ cm}^3$  vs.  $9,21 \pm 5,74 \text{ cm}^3$ ) como en el cálculo con reconstrucción volumétrica ( $19,40 \pm 11,38 \text{ cm}^3$  vs.  $9,16 \pm 5,62 \text{ cm}^3$ ). Con ambos métodos de medición, el volumen creado por el electrodo híbrido fue un 100% superior que con el Cool-tip.

El diámetro mayor en todos los casos, fue el diámetro a (axial) y el menor, el diámetro b (transversal). El electrodo híbrido creó un diámetro transversal mínimo un 30% mayor:  $1,86 \pm 0,55 \text{ cm}$  y  $2,46 \pm 0,61 \text{ cm}$ , para el Grupo 2 y 1 respectivamente.

Además de generar lesiones más voluminosas, éstas presentan una previsibilidad semejante, ya que presentan un coeficiente de variación similar (del 60 % frente al 70%, para los grupos 1 y 2, respectivamente). Ambos datos pueden ser clínicamente relevantes.

En la práctica clínica habitual es muy importante la regularidad y esfericidad de las lesiones. Interesa la creación de lesiones que sean lo más regulares y esféricas posible. Para valorar estas características de las lesiones de ablación se calcularon dos variables: la relación superficie/volumen (regularidad) y la esfericidad (shape). Ésta última se define como el diámetro a dividido entre la mitad de la suma de los diámetros a y b ( $a / [a+b] * \frac{1}{2}$ ).

La relación superficie/volumen fue menor en el grupo 1 (HÍBRIDO), es decir, que para el mismo volumen, las lesiones presentan menor superficie. Las lesiones generadas por el grupo 1 fueron un 20% más regulares ( $3,15 \pm 0,65$  vs.  $3,38 \pm 0,82$ ) que las del grupo 2.

También la esfericidad, fue mayor en el grupo 1. Las lesiones creadas por el electrodo híbrido fueron un 20% más esféricas. El aplicador híbrido creó lesiones más esféricas ( $1,54 \pm 0,50$ ) que el Cool-tip ( $1,85 \pm 0,51$ ).

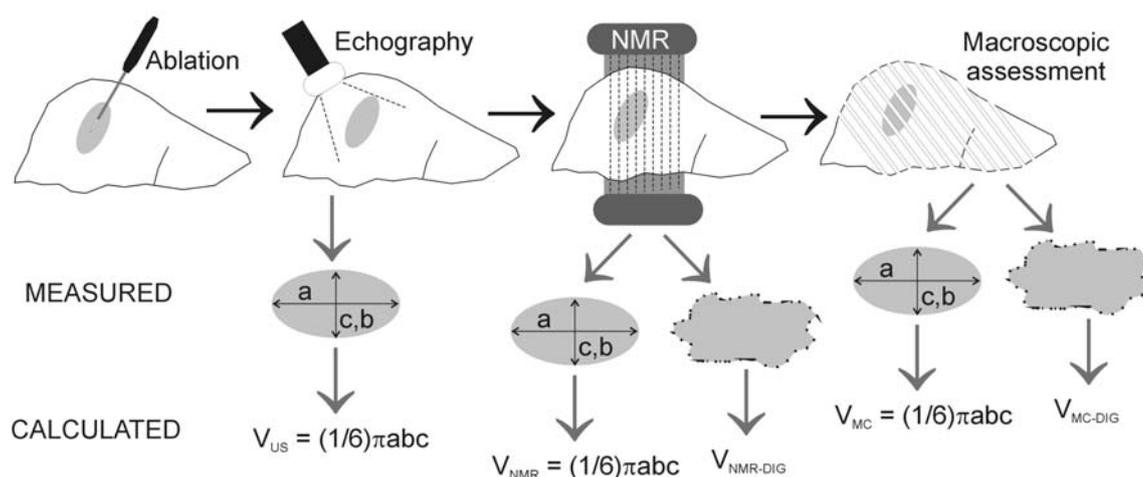


Figura 5.2.6 : Dibujo esquemático del procedimiento. Diferentes técnicas empleadas para evaluar las características de la lesión de coagulación (en gris) y parámetros básicos para la obtención del volumen.

	Grupo 1	Grupo 2	P *
<b>Volumen sin reconstrucción (cm3)</b>	<b>19.54±11.39</b>	<b>9.21±5.74</b>	<b>0.001 *</b>
<b>Coefficiente de variación</b>	<b>58%</b>	<b>62%</b>	
<b>Volumen con reconstrucción (cm3)</b>	<b>19.40±11.38</b>	<b>9.16±5.62</b>	<b>0.001 *</b>
<b>Coefficiente de variación (después de la reconstrucción)</b>	<b>58%</b>	<b>61%</b>	
<b>Diámetro axial (cm)</b>	<b>4.28 ± 1.34</b>	<b>3.73±1.01</b>	<b>S</b>
<b>Diámetro transversal mínimo (cm)</b>	<b>2.46 ± 0.61</b>	<b>1.86 ± 0.55</b>	<b>.01 *</b>

<b>Esfericidad</b>	<b>1.54 ± 0.50</b>	<b>1.85 ± 0.51</b>	<b>.037 *</b>
<b>Superficie/volumen (después de la reconstrucción)</b>	<b>3.15 ± 0.65</b>	<b>3.86 ± 0.82</b>	<b>.02*</b>

Figura 5.2.6 : Características de la lesión de coagulación macroscópica. Valores que corresponden a media ± desviación estándar. \* : diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

El cálculo del volumen de coagulación mediante **ecografía** fue mayor en el Grupo 1 ( $12,90 \pm 9,24$  cm<sup>3</sup> vs.  $6,97 \pm 3,75$  cm<sup>3</sup>) aunque no mostró diferencias significativas. Por el contrario, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos para el diámetro axial ( $3,46 \pm 1,24$  cm en el Grupo 2 y  $4,25 \pm 1,34$  cm en el Grupo 1) y para el diámetro transversal mínimo ( $1,69 \pm 0,53$  cm en el Grupo 2 y  $2,33 \pm 0,96$  cm en el Grupo 1). Finalmente, no obtuvimos diferencias significativas en el índice de la esfericidad, que fueron más próximas a la unidad en el Grupo 1 ( $1,76 \pm 0,39$ ) que en el Grupo 2 ( $1,94 \pm 0,83$ ).

	Grupo 1	Grupo 2	P *
<b>Volumen (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>12.90 ± 9.24</b>	<b>6.97 ± 3.75</b>	<b>NS</b>
<b>Coefficiente de variación</b>	<b>71%</b>	<b>54%</b>	
<b>Diámetro axial (cm)</b>	<b>4.25 ± 1.34</b>	<b>3.46 ± 1.24</b>	<b>0.04 *</b>
<b>Diámetro transversal mínimo (cm)</b>	<b>2.33 ± 0.96</b>	<b>1.69 ± 0.53</b>	<b>0.007 *</b>
<b>Esfericidad</b>	<b>1.76 ± 0.39</b>	<b>1.94 ± 0.83</b>	<b>NS</b>

Figura 5.2.7 : Características de la lesión de coagulación con valoración ecográfica. Valores que corresponden a media ± desviación estándar. \* : diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). NS: no diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos de la volumetría de las lesiones con **RM** fueron similares a los hallados en la valoración macroscópica. El volumen de coagulación fue significativamente mayor en el Grupo 1, tanto sin reconstrucción volumétrica ( $15,03 \pm 9,21$  cm<sup>3</sup> vs.  $7,74 \pm 5,03$  cm<sup>3</sup>), como con reconstrucción ( $17,87 \pm 11,95$  cm vs.  $9,30 \pm 5,76$  cm<sup>3</sup>). El coeficiente de variación fue similar en ambos grupos (61-67%) y el diámetro transversal mínimo fue significativamente mayor en el Grupo 1 ( $2,41 \pm 0,58$  cm) que en el Grupo 2 ( $1,8 \pm 0,52$  cm), es decir, el diámetro transversal mínimo es un 30% mayor en el Grupo 1. No se obtuvieron diferencias significativas entre grupos para el índice de esfericidad. La relación

superficie/volumen fue menor en el Grupo 1 ( $2,69 \pm 0,57$  vs.  $3,46 \pm 1,12$ ), con diferencias estadísticamente significativas.

	Grupo 1	Grupo 2	P *
<b>Volumen sin reconstrucción (cm3)</b>	<b>15.03 ± 9.21</b>	<b>7.74 ± 5.03</b>	<b>.04*</b>
<b>Coeficiente de variación</b>	<b>61%</b>	<b>65%</b>	
<b>Volumen con reconstrucción (cm3)</b>	<b>17.87 ± 11.95</b>	<b>9.30 ± 5.76</b>	<b>.007*</b>
<b>Coeficiente de variación (después de la reconstrucción)</b>	<b>67%</b>	<b>62%</b>	
<b>Diámetro axial (cm)</b>	<b>3.82 ± 1.19</b>	<b>3.32 ± 0.65</b>	<b>S</b>
<b>Diámetro transversal mínimo (cm)</b>	<b>2.41 ± 0.58</b>	<b>1.8 ± 0.52</b>	<b>.01 *</b>
<b>Esfericidad</b>	<b>1.50 ± 0.5</b>	<b>1.74 ± 0.43</b>	<b>S</b>
<b>Superficie/volumen (después de la reconstrucción)</b>	<b>2.69 ± 0.57</b>	<b>3.46 ± 1.12</b>	<b>.009*</b>

Figura 5.2.8 : Características de la lesión de coagulación con valoración por RM. Valores que corresponden a media  $\pm$  desviación estándar. \* : diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). NS: no diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos aportan un gran valor a la RM como técnica de imagen para la valoración de los diámetros y el volumen lesional. El valor de la resonancia, reflejado por la relación entre el valor obtenido por esta prueba y el gold estándar para la medición de las lesiones (medición macroscópica) expresado por el coeficiente de determinación ( $r$  cuadrado) es superior a 0,7. Estos resultados se reflejan de manera similar en ambos grupos para todos los diámetros y volúmenes de la lesión.

El valor de la ecografía es bastante inferior. El valor de la ecografía expresado por el coeficiente de determinación ( $r$  cuadrado) es menor (menor a 0,5) de manera similar en ambos grupos. La ecografía presenta una tendencia a la peor medición de las lesiones más grandes, ya que la pendiente

de la recta de regresión es menor a 0,5) a diferencia de la RM. No existen claras diferencias entre grupos (entre los métodos).

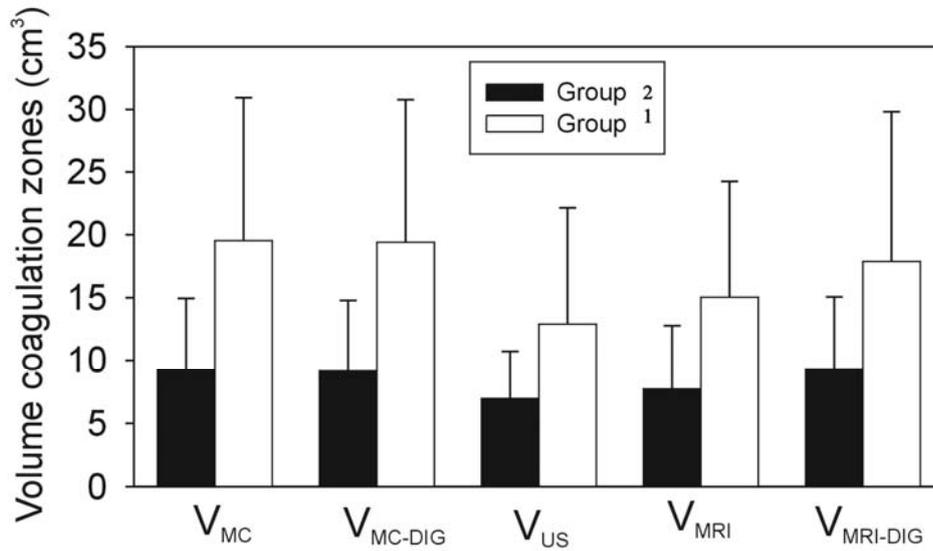


Figura 5.2.9: Volúmenes de coagulación (media  $\pm$  desviación estándar), por Grupos. V<sub>MC</sub>: volumen macroscópico (calculado con la fórmula del elipsoide), V<sub>MC-DIG</sub>: volumen de reconstrucción macroscópica, V<sub>US</sub>: volumen calculado con ecografía (calculado con la fórmula del elipsoide), V<sub>MRI</sub>: volumen calculado con RM (calculado con la fórmula del elipsoide), V<sub>MRI-DIG</sub>: volumen de reconstrucción con RM.

## **DISCUSIÓN**

---

La ablación por radiofrecuencia (RF) de tumores hepáticos es un procedimiento que permite tratar tumores primarios y secundarios hepáticos mediante hipertermia.

La ablación tumoral mediante técnicas de origen térmico es un procedimiento relativamente reciente que permite la destrucción tumoral sin necesidad de resección, por ello, puede usarse tanto como alternativa a la misma o como técnica complementaria. La ventaja fundamental de la ablación tumoral térmica con técnicas de imagen es que se trata de una terapéutica mínimamente invasiva y por lo tanto puede realizarse en pacientes no candidatos a la resección quirúrgica.

La hipertermia es el mecanismo de acción de la destrucción tumoral por medio de RF, y ésta, induce la necrosis coagulativa.

En los últimos años, la mejora de los métodos de imagen y la expansión de la radiología intervencionista han contribuido a un gran avance en el tratamiento de tumores mediante hipertermia localizada por radiofrecuencia.

Uno de los mayores problemas, todavía no resueltos, de los sistemas de aplicación de RF es el volumen lesional alcanzado. Esto se atribuye principalmente al rápido incremento de la impedancia eléctrica de la interfase electrodo-tejido cuando el tejido de alrededor del electrodo alcanza una temperatura superior a 100 °C y se carboniza (5,183). La carbonización actúa como un verdadero aislante que impide una mayor transmisión de energía y, como consecuencia, la lesión generada es menos voluminosa (28,32).

El desarrollo tecnológico en los últimos años ha permitido superar, en parte, estos problemas y obtener una mayor área de necrosis tumoral (150). Han surgido muchas estrategias para tratar de aumentar la deposición de energía en el tejido, y así, crear volúmenes de coagulación más grandes. Como son los electrodos expansibles o los electrodos con sistema de enfriamiento interno (ICE), obteniendo similar efectividad (75,111).

El nombre comercial de los electrodos ICE es el Cool-tip (cool tip device, Radionics, Tyco Healthcare group, Burlington, MA, EE.UU.) (87). Los sistemas de enfriamiento de la punta del electrodo permiten reducir hasta 20 y 25 °C la temperatura de la aguja mediante la infusión de suero fisiológico frío.

Este sistema favorece el aumento del área de conducción de la corriente de RF y la difusión del calor sin alcanzar temperaturas de ebullición. Los electrodos Cool-tip gracias a su sistema de refrigeración interna previenen la carbonización del tejido (173,192). Éstos se han utilizado ampliamente en la práctica clínica, probablemente porque son capaces de proporcionar una zona más previsible de la coagulación, mientras proporcionan el suficiente volumen de coagulación para tratar tumores de mayor tamaño. Desafortunadamente, el tratamiento de tumores hepáticos mayores de 2,5 cm de diámetro requieren múltiples ablaciones para tratar de necrosar el tumor con un margen adecuado de seguridad (186). Se han obtenido volúmenes de coagulación de 6,7 cm<sup>3</sup> (121) y 5,76 cm<sup>3</sup> (37).

La perfusión de suero salino también supone un avance con respecto al uso de otros electrodos. El suero salino inyectado a través del propio electrodo actúa favoreciendo la conducción eléctrica modificando la conductividad de los tejidos. Una mayor conductividad consigue un mayor paso de corriente al tejido y, por lo tanto, mayor capacidad de calentamiento, proporcionándole una menor capacidad de desecación. Todo ello contribuye a la formación de lesiones más voluminosas (23,29). Cha et al (37) reportó un volumen de coagulación de 18,5 cm<sup>3</sup> con un flujo de infusión alto (1,2 ml/min).

En nuestro estudio, nos propusimos como objetivo diseñar un nuevo electrodo híbrido capaz de generar lesiones predecibles, regulares y voluminosas. Creamos un aplicador híbrido basado en un electrodo con sistema de enfriamiento interno combinado con dos agujas para infundir suero salino a una distancia de 2 milímetros del electrodo (16,32), a un flujo de infusión de 100 ml/h. Este tipo de aplicador consigue generar lesiones más voluminosas que el electrodo Cool-tip (32,124). Lee et al (124) consiguió volúmenes de 13,1 ± 4,7 cm<sup>3</sup> con un electrodo Cool-tip simple y de 43,7 ± 17,5 cm<sup>3</sup> y 26,3 ± 20,2 cm<sup>3</sup> con un electrodo Cool-tip combinado con infusión de suero salino de 1 ml/min y 1,2 ml/min, respectivamente. Los volúmenes obtenidos por Lee (124) son más grandes que los reportados por otros autores y que los obtenidos en nuestro estudio, pero demuestran la capacidad de crear volúmenes mayores de coagulación con la combinación de la perfusión de suero salino a un electrodo Cool-tip.

Sin embargo, los "altos índices de infusión" de solución salina inyectada durante la ablación por radiofrecuencia (más de 30 mL/h) se han relacionado con distorsiones en la forma de coagulación (192) e incluso mayores tasas de complicaciones relacionado con el reflujo salino a lo largo de la ruta de aplicador (75,111). Para contrarrestar este efecto, se emplean otros nuevos dispositivos con "tasas de perfusión baja" (menos de 12 mL/h) (75), como el "StarBurst Xli-enhanced" (RITA Medical Systems, AngioDynamics, Queensbury, Nueva York, EEUU) al que se atribuye evitar estas complicaciones. Por lo tanto, se planificó un nuevo estudio considerando una perfusión de flujo bajo de 6 mL/h como una perfusión salina más segura.

Este estudio experimental fue realizado para comparar tanto el comportamiento eléctrico, como el tamaño, forma y predictibilidad de las lesiones de ablación entre un aplicador híbrido con infusión de

suero salino hipertónica y un Cool-tip. Nuestro objetivo fue crear lesiones más voluminosas (comparadas con las del Cool-tip) y, que además, fueran previsibles. Nuestros resultados confirmaron nuestra hipótesis, obteniendo un importante incremento (casi el 100%) en el volumen de coagulación en el Grupo 1 (electrodo híbrido) en comparación con el Grupo 2 (Cool-tip) y, por otro lado, ambos grupos mostraron similar coeficiente de variación (CV), lo que sugiere que la predictibilidad de las lesiones es similar para ambos aplicadores.

El valor del coeficiente de variación es una medida de la predictibilidad de las lesiones. Ambos grupos mostraron valores similares (de 67% y 54%, respectivamente). Estos resultados demuestran que el aplicador híbrido es capaz de generar volúmenes de coagulación mayores con al menos la misma predictibilidad que el Cool-tip.

Tanto la energía total depositada, como la potencia media, fueron mayores en el grupo 1, lo que contribuye de manera significativa en lograr volúmenes de coagulación mayores. A pesar de estos resultados, el coeficiente de determinación de estas variables eléctricas con el volumen generado, fue bajo (aproximadamente del 20%). Estos datos se explican con la influencia del "efecto de disipación térmica" que ejercen los vasos próximos a la lesión coagulativa (52,16). Este efecto puede ser el factor más determinante en la forma y el volumen de la lesión. Además, cuanto mayor sea el volumen de coagulación, la probabilidad de encontrar grandes vasos sanguíneos también es mayor, especialmente en la cúpula de hígado (donde existe una mayor cantidad de tejido hepático) (145,33). Este fenómeno puede explicar la variabilidad en los volúmenes de coagulación de las lesiones.

Las técnicas de imagen empleadas para la valoración volumétrica de la lesión presentaron un coeficiente de determinación alto con el volumen de la lesión calculado macroscópicamente. La ecografía presentó un coeficiente de determinación más bajo (con el volumen medido macroscópicamente) que la resonancia magnética (de 30% frente al 73%). Los resultados obtenidos aportan un gran valor a la RM como técnica de imagen para la valoración de los diámetros y el volumen lesional. El valor de la resonancia, reflejado por la relación entre el valor obtenido por esta prueba y el gold estándar para la medición de las lesiones (medición macroscópica) expresado por el coeficiente de determinación ( $r$  cuadrado) es superior a 0,7. Estos resultados se reflejan de manera similar en grupos para todos los diámetros y volúmenes de la lesión. El valor de la ecografía es bastante inferior. El valor de la ecografía expresado por el coeficiente de determinación ( $r$  cuadrado) es menor (menor a 0,5) de manera similar en ambos grupos. La ecografía presenta una tendencia a la peor medición de las lesiones más grandes, ya que la pendiente de la recta de regresión es menor a 0,5 a diferencia de la RM. No existen claras diferencias entre grupos (entre los métodos).

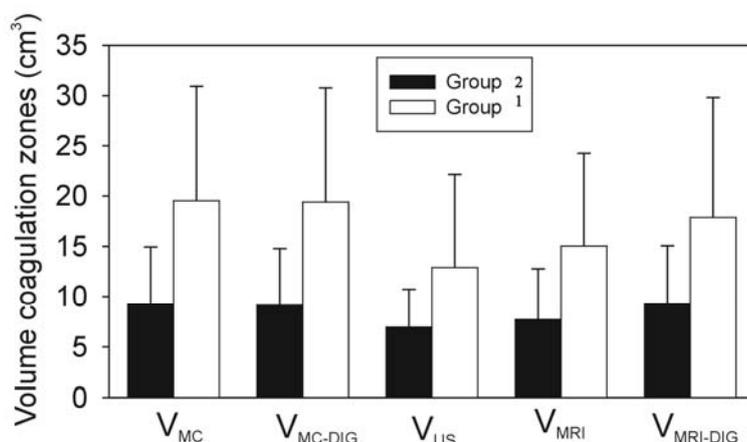


Figura 6.1: Volúmenes de coagulación (media  $\pm$  desviación estándar), por Grupos. V<sub>MC</sub>: volumen macroscópico (calculado con la fórmula del elipsoide), V<sub>MC-DIG</sub>: volumen de reconstrucción macroscópica, V<sub>US</sub>: volumen calculado con ecografía (calculado con la fórmula del elipsoide), V<sub>MRI</sub>: volumen calculado con RM (calculado con la fórmula del elipsoide), V<sub>MRI-DIG</sub>: volumen de reconstrucción con RM.

Con el fin de obtener suficiente tejido para la ablación, todas las ablaciones de RF se realizaron cerca de la cúpula del hígado, ya que tiene mayor perfusión de sangre (233) y venas hepáticas más grandes (59). Esto podría ser importante, ya que todos los métodos térmicos están influenciados negativamente por el flujo de sangre, que puede disipar el calor durante la ablación. Además ni la perfusión sanguínea (236) ni el tamaño (59) son homogéneos en los lóbulos hepáticos porcinos (los lóbulos laterales suelen estar menos perfundidos y son más pequeños (59)). Esto explicaría en parte, que nuestras lesiones fueran más pequeñas que las obtenidas en otros estudios experimentales. Por otro lado, los tres diámetros de la lesión fueron medidos por consenso entre dos observadores, valorando como área de necrosis, únicamente la “zona blanca” y excluyendo la “zona roja” (de hiperemia). La “zona blanca” es aceptada como zona de coagulación (87). Ésta sería otra de las razones por las cuales nuestras ablaciones son de menor tamaño, puesto que en otros estudios consideran el “área roja” en sus mediciones.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el diámetro axial (excepto en el cálculo con ecografía). El diámetro transversal mínimo fue significativamente mayor en el Grupo 1. El diámetro transversal mínimo es un factor limitante que determina la efectividad de la ablación por radiofrecuencia (121) asegurando un volumen de necrosis adecuado para conseguir un tratamiento eficaz del tumor.

La obtención de volúmenes de coagulación con un diámetro transversal mínimo mayor nos llevó a pensar que este factor podía estar fuertemente relacionado con la capacidad de crear lesiones más esféricas. La esfericidad de las lesiones es un factor al menos tan importante como el volumen de la lesión (210), ya que el tratamiento de tumores esféricos requiere una ablación esférica capaz de necrosar el tumor con un adecuado margen de seguridad. En nuestro estudio se obtuvieron valores de esfericidad mayores (más próximos a 1) en el Grupo 1, en comparación con el Grupo 2, lo que sugiere que las lesiones elípticas presentan una esfericidad mayor. No obstante, este hecho no ha sido totalmente demostrado en este estudio, ya que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (excepto en el cálculo macroscópico).

Por otro lado, nos gustaría relacionar nuestros resultados con el electrodo híbrido con los obtenidos con electrodos expansibles. Estos aplicadores fueron diseñados para incrementar el volumen de coagulación usando agujas expansibles que se abren en todas las direcciones. Sin embargo, estos tipos de electrodos se han asociado a un incremento en la irregularidad de la esfericidad de las lesiones (121). Tungitkusolmun et al (238) usando un modelo teórico para estudiar el funcionamiento térmico de estos aplicadores obtuvo lesiones en forma de hongos. Esto sugiere que este tipo de aplicadores revela déficits en el calentamiento del tejido de alrededor de los vasos sanguíneos y que la distancia de los vasos al tumor determina la creación de lesiones asimétricas. En cambio, el aplicador híbrido presentado en este estudio, consistente en un electrodo con sistema de enfriamiento interno asociado a dos tubos expansibles (salidas de suero salino) a 2 mm de distancia. Estos tubos no transmiten energía, por lo que no debería ser considerado un electrodo expansible.

Igualmente es importante resaltar que tanto el aplicador híbrido como el Cool-tip son aplicadores de una sola aguja, por lo que requiere una única punción y permite el tratamiento de tumores con técnicas mínimamente invasivas como son la punción por vía percutánea y laparoscópica. Este hecho tiene una importante implicación clínica, ya que otro tipo de aplicadores (tipo cluster) permiten destruir tumores de mayor tamaño (>3 cm de diámetro mínimo) (44) pero que se utilizan con abordaje abierto. Curley (51) y Poon (195) demostraron que el abordaje abierto se asociaba a un mayor número de complicaciones que el abordaje laparoscópico o percutáneo. Por este motivo nuestros resultados, sugieren que el electrodo híbrido podría ser una alternativa competente para tratar tumores hepáticos mayores a 2 cm de diámetro aportando un adecuado margen de seguridad.

Por último, es necesario señalar que se trata de un estudio in vivo en hígados de cerdo sanos (sin enfermedad tumoral). Es sabido que el tejido tumoral presenta diferentes propiedades mecánicas y eléctricas que el tejido sano. El tejido tumoral presenta una menor influencia por el efecto disipador de calor por los vasos. Este efecto ejerce gran influencia sobre la forma y el tamaño de las lesiones generadas, por lo tanto, los resultados podrían llegar a ser mucho más alentadores.

## 5.4 LIMITACIONES

El modelo de electrodo híbrido con perfusión salina aplicado al hígado porcino tiene una serie de limitaciones que posiblemente hagan necesario introducir alguna modificación para obtener un completo desarrollo de sus posibilidades.

Entre las limitaciones mas importantes se encuentran:

### -El propio **modelo de hígado porcino**

El tamaño y las características del hígado no permiten crear lesiones muy voluminosas, ya que alcanzaban la superficie hepática y la lesión no podía crecer más. Hubo además variabilidad en el peso de los animales (de 26 a 45 Kg), que no afectó demasiado en el volumen de la ablación.

Además, las lesiones se realizaron en la cúpula hepática, donde se encuentran las venas suprahepáticas (de gran tamaño en el hígado porcino). El "efecto de disipación térmica" que ejercen los vasos próximos a la lesión coagulativa es probablemente el factor más determinante en la forma y el volumen de la lesión. Además, cuanto mayor sea el volumen de coagulación, la probabilidad de encontrar grandes vasos sanguíneos también es mayor, especialmente en la cúpula de hígado (donde existe una mayor cantidad de tejido hepático). Este fenómeno explica la variabilidad en los volúmenes de coagulación de las lesiones.

### -**Localización de las lesiones**

Anteriormente la localización en segmentos cercanos a estructuras vasculares se consideraba una importante limitación de la técnica. Actualmente se pueden destruir lesiones hepáticas localizadas en cualquier lóbulo o segmento del hígado sin importar que estén situadas en la proximidad de los grandes vasos. Incluso la RF puede ser el tratamiento de elección de lesiones situadas muy cerca de los mismos ya que debido al efecto de refrigeración que realiza la circulación de la sangre a través de los grandes vasos, a una temperatura y un flujo constante ("heat sink effect") la pared de los vasos (sobre todo el endotelio) quedaba protegida del efecto calorífico mientras eran destruidos los tejidos de alrededor.

Aunque existe una localización donde la aplicación de la RF es potencialmente peligrosa y es en la conjunción de los dos conductos biliares principales (29), ya que en estos, no existe un flujo con capacidad refrigerante y además los conductos biliares son particularmente sensibles al calor.

Las tumoraciones que alcanzan la superficie hepática y que por tanto pueden estar en contacto con otras vísceras vecinas tampoco deben suponer una limitación al uso de la RF, aunque se debería evitar la aplicación percutánea y practicarla a través de una laparotomía o laparoscopia.

#### **-Tamaño de las lesiones**

Aunque el tamaño de la lesión es un parámetro muy importante para determinar la utilidad del procedimiento para destruir un tumor en una sola aplicación de RF, en la actualidad no existe un límite en cuanto al tamaño de la lesión que puede ser destruida, se han reportado tratamientos de lesiones de hasta 15 cm. de diámetro (15) con aparente destrucción completa de la misma en una sola sesión. Aunque con los medios disponibles actualmente sean necesarias varias aplicaciones de RF en una sola sesión o en varias sesiones. El diámetro máximo de lesión destruida está actualmente en 5 cm (19) (para una aplicación única del electrodo).

Aunque no debemos olvidar que el índice general de recurrencias de los tumores tras la destrucción con RF está todavía en un 35 % de media (108), lo que indica que el tamaño lesional con un suficiente margen de seguridad de aproximadamente 1 cm, es un problema todavía sin resolver.

#### **-Número de lesiones**

El número de lesiones a tratar tampoco supone una limitación al procedimiento, estando el límite en la capacidad de la víscera de soportar tantas sesiones de RF (reserva funcional hepática) o en las posibilidades de supervivencia del individuo. Así pues, hoy en día, prácticamente no existe límite para la aplicación de RF en casi ningún parénquima sólido.

Las lesiones pueden ser destruidas con varias aplicaciones en una misma sesión o en varias sesiones espaciadas en el tiempo.

#### **-Lesiones a distancia**

Uno de los inconvenientes de los modelos monopolares es la posibilidad de producir lesiones a distancia de la zona diana o lesiones con forma y tamaño no controlables (77).

Esta posibilidad también se ha apuntado para los electrodos perfusores de suero (4), debido a la distribución irregular del mismo en los tejidos y a la posibilidad de que el suero caliente o incluso el vapor encuentre vías de escape a través de orificios naturales o por estructuras anatómicas favorables a la difusión.

Esto se explica por que las vías de conducción de la corriente eléctrica desde el electrodo activo hasta la placa de retorno puede encontrar zonas de tejidos con distinta conductividad eléctrica y con una

densidad de corriente lo suficientemente alta como para producir un calentamiento de los mismos por encima de la temperatura de coagulación.

Las zonas con diferente conductividad eléctrica suelen ser vasos o tejidos con elevada concentración de líquido extracelular rico en iones. Este tipo de lesiones a distancia se han reportado de forma constante en la literatura.

También hay que volver a reseñar que la inyección de suero puede ocasionar un aumento de las lesiones a distancia debido a los efectos del suero salino calentado en los tejidos:

- Por una parte mejora la conductividad disminuyendo la resistencia eléctrica de los tejidos
- Pero por otra parte el propio suero calentado o el vapor producido puede extenderse a distancia y calentar las estructuras adyacentes.

Si existieran vías de escape del suero a alta temperatura o vapor, tanto por vías naturales (vasos sanguíneos u otras estructuras anatómicas) como por vías artificialmente creadas (la propia punción crea un túnel en el seno del tejido a destruir), se podrían producir lesiones a distancia.

#### **-Comportamiento en el tejido tumoral**

El tejido tumoral posee diferentes propiedades mecánicas y eléctricas diferentes al tejido sano. Realmente existen muy pocos modelos tumorales hepáticos en animal de experimentación que permitan comparar la destrucción con radiofrecuencia con técnicas convencionales y realizar un seguimiento a medio-largo plazo.

Es sabido que el tejido tumoral presenta una menor influencia por el efecto disipador de calor por los vasos. Este efecto ejerce gran influencia sobre la forma y el tamaño de las lesiones generadas, por lo tanto, los resultados podrían llegar a ser mucho más alentadores.

## **6. CONCLUSIONES**

---

**EL NUEVO ELECTRODO HÍBRIDO, DISEÑADO COMO UN ELECTRODO COOL-TIP ASOCIADO A INFUSIÓN DE SUERO SALINO A UNA DISTANCIA DE PERFUSIÓN DE 2 mm GENERA, EN UN MODELO IN VIVO EN HÍGADO PORCINO, LESIONES HIPERTÉRMICAS DE NECROSIS POR COAGULACIÓN MÁS VOLUMINOSAS (CON UN INCREMENTO DEL 100%) QUE LAS GENERADAS POR EL ELECTRODO COOL-TIP SIMPLE, CON AL MENOS LA MISMA PREVISIBILIDAD.**

**LA RESONANCIA MAGNÉTICA ES UNA TÉCNICA DE IMAGEN DE GRAN VALOR PARA LA MEDICIÓN DE LAS LESIONES HIPERTÉRMICAS, PRESENTANDO UNA GRAN CORRELACIÓN (SUPERIOR AL 70%) CON LA MEDICIÓN MACROSCÓPICA (GOLD STANDARD).**

## 7. ANEXO 1. TEST DE NORMALIDAD

---

	N	Media	DS	Z de K-S	Signif.
Potencia media (W)	48	142,01	22,31	0,552	,920
E total	48	102248,40	16064,0	0,552	,920
E vol	47	12245,09	11145,78	1,54	,017
Intensidad media	48	1,68	0,23	1,04	,225
Impedancia media	48	52,87	12,74	0,82	,508
Diametro a	47	4,01	1,21	0,62	,825

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Z de K-S</b>	<b>Signif.</b>
<b>Diametro b</b>	<b>47</b>	<b>2,16</b>	<b>0,65</b>	<b>0,53</b>	<b>,938</b>
<b>Diametro c</b>	<b>47</b>	<b>2,80</b>	<b>0,97</b>	<b>0,94</b>	<b>,339</b>
<b>Diametro a eco</b>	<b>48</b>	<b>3,85</b>	<b>1,34</b>	<b>1,09</b>	<b>,181</b>
<b>Diametro b eco</b>	<b>47</b>	<b>2,01</b>	<b>0,83</b>	<b>1,17</b>	<b>,129</b>
<b>Diametro c eco</b>	<b>46</b>	<b>2,38</b>	<b>0,66</b>	<b>0,78</b>	<b>,577</b>
<b>Diametro a RM</b>	<b>40</b>	<b>3,57</b>	<b>0,98</b>	<b>1,45</b>	<b>,029</b>
<b>Diametro b RM</b>	<b>40</b>	<b>2,10</b>	<b>0,62</b>	<b>0,73</b>	<b>,650</b>

<b>Diametro c RM</b>	<b>N 40</b>	<b>Media 2,55</b>	<b>DS 0,87</b>	<b>Z de K-S 1,0</b>	<b>Signif. ,223</b>
<b>Volumen macro</b>	<b>N 47</b>	<b>Media 14,49</b>	<b>DS 10,38</b>	<b>Z de K-S 0,98</b>	<b>Signif. ,282</b>
<b>Volumen eco</b>	<b>N 46</b>	<b>Media 11,56</b>	<b>DS 13,02</b>	<b>Z de K-S 2,02</b>	<b>Signif. ,001</b>
<b>Volumen RM</b>	<b>N 40</b>	<b>Media 11,38</b>	<b>DS 8,19</b>	<b>Z de K-S 1,17</b>	<b>Signif. ,129</b>
<b>Volumen reconstrucci ón macro</b>	<b>N 47</b>	<b>Media 14,38</b>	<b>DS 10,32</b>	<b>Z de K-S 1,02</b>	<b>Signif. ,244</b>
<b>superficie reconstrucci ón macro</b>	<b>N 47</b>	<b>Media 43,76</b>	<b>DS 23,83</b>	<b>Z de K-S 0,84</b>	<b>Signif. ,475</b>
<b>Volumen reconstrucci ón RM</b>	<b>N 40</b>	<b>Media 13,58</b>	<b>DS 10,22</b>	<b>Z de K-S 1,03</b>	<b>Signif. ,237</b>

superficie reconstrucción RM	N 40	Media 34,76	DS 17,88	Z de K-S 0,903	Signif. ,388
regularidad RM	N 40	Media 3,0	DS 0,96	Z de K-S 1,11	Signif. ,166
Regularidad macro	N 47	Media 3,49	DS 0,81	Z de K-S 0,77	Signif. ,586
shape macro	N 47	Media 1,69	DS 0,52	Z de K-S 0,62	Signif. ,827
shape RM	N 40	Media 1,61	DS 0,47	Z de K-S 0,78	Signif. ,574

## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239:818 –827.
2. 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.
3. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D, Kunstlinger F, Castaing D, Bismuth H. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002; 137: 1332-1339.
4. **Adler DD, Glazer GM, Silver TM. Computed tomography of liver infarction. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:315–318.**
5. Ahmed M, Liu Z, Humphries S, Goldberg SN. Computer modeling of the combined effects of perfusion, electrical conductivity, and thermal conductivity on tissue heating patterns in radiofrequency tumor ablation. *Int J Hyperthermia* 2008;24:577–588.
6. **Akahane M, et al. Complications of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Imaging Spectrum and Management. *RadioGraphics* 2005; 25:S57–S68.**
7. Akriviadis EA, Llovet JM, Efremidis SC, Shouval D, Canelo R, Ringe B. Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1319-31.

8. Allgaier HP, Deibert P, Zuber I, Olschewski M, Blum HE. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation of small hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1676-1677.
9. 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.
10. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrosis: a cost-utility análisis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 679-690.
11. Barauskas R, Gulbinas A, Barauskas G. Finite element modeling and experimental investigation of infiltration of sodium chloride solution into nonviable liver tissue. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:399-411.
12. Bartelett D. Treatment of patients with hepatic metastases. *Cancer J Sci Am* 2000; 6:S169-S179.
13. **Bauer J, Gries W, Bahmer FA. Volume estimation of multicellular colon carcinoma spheroids using Cavalieri 's principle. *Pathol Res Pract* 1995; 191(12):1192-7.**
14. Beckingham IJ, Krige JEJ. Liver tumors. *BMJ* 2001; 322: 477-480.
15. Berber E, Flesher NL, Siperstein AE. Et al. Initial clinical evaluation of the RITA 5 cm. Radiofrequency thermal ablation catheter in the treatment of liver tumors. *The Cancer Journal* 2000;6:319-329.

- 16. Berjano EJ, Tobajas P, Burdío F, Romero-Méndez R, Gonzalez A, Navarro A, Grande L. Improved behavior of a Cool-tip applicator for RF ablation with additional distant perfusion of hypertonic saline: In vivo study and computer modeling. International Journal of Hyperthermia. 2010, en prensa.**
17. Bilchik AJ, Rose DM, Allegra DP, Bostick PJ, Hsueh E, Morton DL. Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 356-361.
18. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, et al, Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms. A proposed algorithm. *Arch Surg* 2000;135:657-664.
19. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra DP. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. Lessons learned. *The Oncologist* 2001; 6: 24-33.
20. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 52-58.
21. Bown SG. Phototherapy in tumours. *World J Surg* 1983; 7: 700-9.
- 22. Breen MS, Lazebnik RS, Fitzmaurice M, et al. Radiofrequency thermal ablation: Correlation of hyperacute MR lesion images with tissue response. J. Magn. Reson. Imaging 2004;20:475-486.**
23. Brieger J, Pereira PL, Trubenbach J, et al. In vivo efficiency of four commercial monopolar radiofrequency ablation systems: a comparative experimental study in pig liver. *Invest Radiol* 2003; 38(10):609-16.

24. Bruix J, Llovet JM. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 1999; 13: 611-622.
25. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-524.
26. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J for the EASL Panel of Experts on HCC. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
27. Burdío F, Berjano EJ, Navarro A, Burdío JM, Grande L, Gonzalez A, Cruz I, Güemes A, Sousa R, Subirá J, Castiella T, Poves I, Lequerica JL. Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: computational modeling and in vivo experiments. *Biomed Eng Online* 2009 Mar 18;8:6.
28. Burdío F, Berjano EJ, Navarro A, Burdío JM, Güemes A, Grande L, Sousa R, Subiró J, Gonzalez A, Cruz I, Castiella T, Tejero E, Lozano R, de Gregorio MA. RF tumor ablation with internally cooled electrodes and saline infusion: what is the optimal location of the saline infusion? *Biomed Eng Online* 2007 Jul 16;6:30.
29. Burdío F, Burdío JM, Navarro A, et al. Electric influence of NaCl concentration into the tissue in radiofrequency ablation. *Radiology* 2004; 232(3):932. author reply 932e933.
30. Burdío F, Güemes A, Burdío JM et al. Hepatic lesion ablation using bipolar saline-enhanced radiofrequency in the audible spectrum. *Acad Radiol* 1999;6(11):680-686.

- 31. Burdío F, Güemes A, Burdío JM, Navarro A, Sousa R, Castiella T, Cruz I, Burzaco O, Lozano R. Bipolar Saline-enhanced Electrode for Radiofrequency Ablation: Results of Experimental Study of in Vivo Porcine Liver. *Radiology* 2003; 229:447-456.**
32. Burdío F, Navarro A, Berjano EJ, Burdío JM, Gonzalez A, Güemes A, Sousa R, Rufas M, Cruz I, Castiella T, Lozano R, Lequerica JL, Grande L. Radiofrequency hepatic ablation with internally cooled electrodes and hybrid applicators with distant saline infusion using an in vivo porcine model. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34:822-830.
- 33. Burdío F, Navarro A, Berjano E, Sousa R, Burdío J, Güemes A, Subiró J, Gonzalez A, Cruz I, Castiella T. A radiofrequency-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: A comparative study in a pig liver model. *EJSO*. 2008; 34 (5):599-605.**
34. Buscarini E, Buscarini L. Radiofrequency thermal ablation with expandable needle of focal liver malignancies: complication report. *Eur Radiol* 2004; 14:31-37.
35. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 2001; 11: 914-921.
36. Cady B, Jenkins RL, Steel GD. Et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: A critical and improbable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227:566-571.
37. Cha J, Choi D, Lee MW, et al. Radiofrequency ablation zones in ex vivo bovine and in vivo porcine livers: comparison of the use of internally cooled electrodes and internally cooled wet electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32(6):1235-40.

38. Chan Es-Y, Chow PK-H, Tai B-C, Machin D, Soo K-C. Neoadjuvant and adjuvant therapy for operable hepatocellular carcinoma. Cochrane Review. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
39. Chen L, Rivens I, ter Haar G, Riddler S, Hill CR, Bensted JP. Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19:67-74.
40. Chen M, Li J, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243:321–328.
41. **Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, Yi CH . Chemoembolization Combined With Radiofrequency Ablation for Patients With Hepatocellular Carcinoma Larger Than 3 cm: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299(14):1669-1677.**
42. Cheung T, Ng K, Poon R, Fan S. Tolerance of radiofrequency ablation by patients of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16(5):655-60.
43. Choi D, Lim HK, Kim MJ, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma: percutaneous radiofrequency ablation after hepatectomy. *Radiology* 2004; 230:135–141.
44. Chopra S, Dodd GD, Chintapalli KN, Leyendecker JR, Karahan OI, Rhim H. Tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of findings on dual-phase contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 381-387.
45. CLIP Goup. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 17-20.

46. CLIP. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 840-845.
47. Cooper I. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med* 1963;268: 743-9.
48. Cossman ER, Nashold BS, Bedenbauch P. Stereotaxic radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1983;46:160.
49. Curley MG, Hamilton PS. Creation of large lesions in liver using saline-enhanced RF ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1997;6:2516-2519.
50. 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.
51. Curley SA, Marra P, Beaty K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239(4):450-8.
52. De Baere T, Bessoud B, Dromain C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:53-59.
53. De Baere T, Denys A, Word BJ, et al. Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled versus expandable systems. *AJR* 2001; 176: 187-192.
54. De Baere T, Elias D, Dromain C, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR* 2000; 175:1619-1625.
55. De Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors: *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:695-700.

56. De Baere T, Taourel P, Tubiana JM, et al. Hepatic intraarterial iodine 131-I iodized oil for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with impeded portal venous flow. *Radiology* 1999; 212: 665-668
57. De Sanctis JT, Goldberg SN, Mueller PR. Percutaneous treatment of hepatic neoplasms: A review of current techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21(4): 273-96.
58. Dittmar KM, Xie J, Hunter F, et al. Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances systemic administration of naked DNA in squamous cell carcinoma model: initial experience. *Radiology* 2005; 235(2): 541–546.
59. Dondelinger RF, Ghysels MP, Brisbois D, Donkers E, Snaps FR, Saunders J, Debiere J. Relevant radiological anatomy of the pig as a training model in interventional radiology. *Eur Radiol* 1998; 8: 1254-1273
60. Dupuy D, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: Challenges and opportunities –part II. *JVIR*. 2001; 12: 1135-48.
61. Ebara M, Okabe S, Kita K, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005; 43: 458–464.
62. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC. Et al. Resection of liver metastasis from colorectal carcinoma: the real impact of the surgical margin. *Eur J Oncol* 1998; 24: 174-179.
63. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750.

64. Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 272-289.
65. **Figueras J, Barrau V, Burdío F, Valls C, Ruiz S, Lladó L, Vigrain V. Ablación por radiofrecuencia de tumores hepáticos. *Radiología* 2006;48(2):53-69.**
66. Fontana RJ, Hamidullah H, Nghiem H, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002; 8:1165–1174
67. 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.
68. Frenkel V, Li KC. Potential role of pulsed-high intensity focused ultrasound in gene therapy. *Future Oncol* 2006; 2(1): 111–119.
69. Frenkel V, Oberoi J, Stone MJ, et al. Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances thrombolysis in an in vitro model. *Radiology* 2006; 239(1): 86–93.
70. Garcea G, Lloyd TD, Aylott C, Maddern G, Berry DP. The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 2150-2164.
71. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1998; 86: 158-169.
72. 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.

73. Gervais DA., Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward S, and Rajan DK .Society of Interventional Radiology Position Statement on Percutaneous Radiofrequency Ablation for the Treatment of Liver Tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:S342–S347
74. Gianfelice D, Khiat A, Amara M, et al. MR imaging-guided focused US ablation of breast cancer: histopathologic assessment of effectiveness—initial experience. *Radiology* 2003; 227:849-855.
75. Gillams AR, Lees WR. CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:476–480.
76. Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004; 14:2261–2267.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.

82. Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS, et al. Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom porcine liver study. *Radiology* 2001; 219: 157-165.
83. Goldberg SN, Dupuy D. Image-guided radiofrequency tumor ablation: Challenges and opportunities –part I. *JVIR*. 2001;12:1021-32.
84. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, Rittmann WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion size and shape. *Acad Radiol*. 1996;3:212-8.
85. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Livraghi T, Tanabe KK, Hahn PF, et al. Ablation of liver tumours using percutaneous radiofrequency therapy. *Am J Roetgenol* 1998;170:1023-8.
86. Goldberg SN, Gazelle GS, Solviati L. Et al. Radiofrequency tissue ablation. Increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* 1996; 3:636-644.
87. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd 3rd GD, Dupuy DE, Gervais D, Gillams AR, Kane RA, Lee Jr FT, Livraghi T, McGahan J, Phillips DA, RMI H, Silverman SG; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* 2005;235: 728-739.
88. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(6):765-78.
89. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:101–111.

90. Goldberg SN, Solbiati L, Hahn PF, et al. Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 1998;209:371–9.
91. Grasso A, Wattkinson AF, Tibbals JM, Burroughs AK. Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a clinical point of view. *J Hepatol.* 2000;33:667-72.
92. Haemmerich D, Chachati L, Wright AS, et al. Hepatic radiofrequency ablation with internally cooled electrodes: effect of coolant temperature on lesion size. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003;50(4): 493–500.
93. Haemmerich D, Laeseke PF. Thermal tumour ablation: devices, clinical applications and future directions. *Int J Hyperthermia.* 2005 Dec;21(8): 755-60.
94. Haemmerich D, Staelin T, Tungjitkusolun S, ET AL. CHepatic bipolar radio-frequency ablation between separated multiprong electrodes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2001; 48:1145-1152.
95. Hansen PD, Rogers S, Corless CL, Swanstrom LL, Siperstien AE. Radiofrequency ablation lesions in a pig liver model. *J Surg Res* 1999;87:114–121.
96. Hänslér J, Frieser M, Schaber S, Kutschall C, Bernatik T, Müller W, Becker D, Hahn EG, Strobel D. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with a saline solution perfusion device: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 575-580.
97. Heisterkamp J, Van Hillegersberg R, Ijzermans J. Interstitial laser coagulation for hepatic tumours. *Br J Surg* 1999;86:293-304.
98. 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.

99. Hill C, Haar G. Review article: high intensity focused ultrasound--potential for cancer treatment. *Br J Radiol* 1995;68:1296-303.
100. Hinshaw JL, Laeseke PF, Winter TC, Kliwer MA, Fine JP, Lee FT. Radiofrequency ablation of peripheral liver tumors: intraperitoneal 5% dextrose in water decreases postprocedural pain. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:306 –310.
101. Honda N, Guo Q, Huchida H. et al. Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors. An alternative to percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1994;190:53-57
102. 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.
103. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospectivestudy. *Ann Surg* 2005; 242:36–42.
104. 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.
105. Hurwitz JJ, Johnson D, Orwath D. et al. High-frecuency radio wave electrosection of full-thickness eyelid tissues. *Can. J. Ophthalmol.* 1992; 28(1): 28-31.
106. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307(5706): 58–62.
107. Jaskolka JD, Asch MR, Kachura JR, et al. Needle tract seeding after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:485–491.

108. Jiao LR, Hansen PD, 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: 303-306.
109. Kato T, Reddy KR. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Help or Hazard? *Hepatology* 2001; 33: 1336-1337.
110. KennedyJE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(4): 321–327.
111. Kettenbach J, Kostler W, Rucklinger E, Gustorff B, Hupfl M, Wolf F, Peer K, Weigner M, Lammer J, Muller W, Goldberg SN. Percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1537-1545.
112. Kim SK, Lim HK, Ryu JA, et al. Radiofrequency ablation of rabbit liver in vivo: effect of the Pringle maneuver on pathologic changes in liver surrounding the ablation zone. *Korean J Radiol* 2004;5:240-249.
113. Kim MD, Kim H, Kang SW, Jeong BG. Nontraumatic hepatic artery pseudoaneurysm associated with acute leukemia: a possible complication of pyogenic liver abscess. *Abdom Imaging* 2002;27:458–460.
- 114. Kim BS, Kim TK, Kim JS, et al. Hepatic venous congestion after living donor liver transplantation with right lobe graft: two-phase CT findings. *Radiology* 2004;232:173–180.**
115. Kim SH, Lim HK, Choi D, Lee WJ, Kim SH, Kim MJ, et al. Changes in bile ducts after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: frequency and clinical significance. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1611-7.

116. **Kim SK, Seo JW. Radiofrequency Ablation with a New Perfused-Cooled Electrode Using a Single Pump: An Experimental Study in Ex Vivo Bovine Liver. Cardiovasc Intervent Radiol. 2005;28(6):779.**
117. Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency effect with and without chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:997–1003
118. Kopecky KK, Sutton GP, Bitirle R, Becker GJ. Percutaneous transrenal endoureteral radiofrequency electrocautery for occlusion: case report. *Radiology* 1989;170:1047.
119. Krasner N. Palliative laser therapy for tumours of the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol* 1991;5:37-59.
120. Krudy AG, Doppman JL, Bissonette MB, Girton M. Hemobilia: computed tomographic diagnosis. *Radiology* 1983;148:785–789.
121. **Laeseke PF, Sampson LA, Haemmerich D, Brace CL, Fine JP, Frey TM, Winter TC 3rd, Lee FT Jr. Multiple-electrode radiofrequency ablation creates confluent areas of necrosis: in vivo porcine liver results. Radiology 2006; 241:116-124.**

122. Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intraarterial iodine-131- labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *Lancet* 1999;353:797-801
123. 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.
124. **Lee JM, Han JK, Chang JM, et al. Radiofrequency Ablation of the Porcine Liver In Vivo: Increased Coagulation with an Internally Cooled Perfusion Electrode. *Acad Radiol* 2006; 13:343–352.**
125. Lehr R. Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates. *Stat Med* 1992; 11(8):1099-102.
126. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234:961–967.
127. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228:235–240.
128. LeVeen RF. Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. *Intervent Radiol* 1997;14:313-24.
129. Lim HK, Choi D, Lee WJ, et al. Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. *Radiology* 2001;221:447–454.

130. Liu CL, Fan ST. Nonresectional therapies for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997; 173:358–365.
131. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, Yi M, Mahajan RL, Goldberg SN. Characterization of the RF ablation-induced 'oven effect': the importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating. *Int J Hyperthermia* 2006;22:327–342.
132. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108.
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. 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.
135. Livraghi T, Goldberg SN, Meloni F. et al. Hepatocellular carcinoma: comparison of efficacy between percutaneous ethanol instillation and radiofrequency. *Radiology* 1999; 210:655-61.
136. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F. Et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastasis. *Radiology* 1997; 202:205-210.
137. **Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):82-9.**

138. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection the "test-of-time" approach. *Cancer* 2003; 97: 3027–3035.
139. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441-451.
140. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003; 38: S136-S149.
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.
142. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67.
143. 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.
144. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous RF ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2001;33:1124-9.
145. Lobo SM, Afzal KS, Ahmed M, et al. Radiofrequency ablation: modelling the enhanced temperature response to adjuvant NaCl pre-treatment. *Radiology* 2004;230:175–82.

146. Lobo SM, Liu ZJ, Yu NC, Humphries S, Ahmed M, Cosman ER, Lenkinski RE, Goldberg W, Goldberg SN. RF tumour ablation: computer simulation and mathematical modelling of the effects of electrical and thermal conductivity. *Int J Hyperthermia* 2005;21:199-213.
147. Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1267-1274.
148. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1130-1137.
149. Lu MD, Yin XY, Shen Q. et al. Intra-tumoral injection of boiling carboplatin solution for treatment of liver cancer in animal model. *Hepatogastroenterology* 2001;28:1328-1332.
150. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:955-961.
151. Marín-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 47: 13-27.
152. 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.
153. Masters A, Steger A, Bown SG. Role of interstitial therapy in the treatment of liver cancer. *Br J Surg* 1991;78:518-23.

154. Mathieu D, Vasile N, Fagniez PL, Segui S, Grably D, Larde´ D. Dynamic CT features of hepatic abscesses. *Radiology* 1985; 154: 749–752.
155. 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.
156. Matthewson K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan J, Northfield T, Bown SG. Biological effects of intrahepatic neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser photocoagulation in rats. *Gastroenterology* 1987; 93: 550-7.
157. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 900 –909.
158. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
159. McCarter MD, Fong Y. Metastatic liver tumors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 177-188.
160. McDonald DM, Choyke PL. Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nat Med* 2003; 9(6): 713–725.
161. McGahan JP, Dodd III GD. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR* 2001; 176: 3-16.
162. Merkle E, Goldberg S, Lewin J. Effect of supraparamagnetic MR contrast agents on radiofrequency ablation. *Radiology* 1999; 212: 459-66.

163. Miao Y, Ni Y, Yu J, et al. An ex vivo study on radiofrequency tissue ablation: increased lesion size by using an "expandable-wet" electrode. *Eur Radiol* 2001;11:1841–7.
164. 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.
165. Mok TSK, Kanekal S, Lin XR. et al. Pharmacokinetic study of intralesional cisplatin for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:2369-2377
166. 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.
167. Morimoto M, Sugimori K, Shirato K, Kokawa A, Tomita N, Saito T, Tanaka N, Nozawa A, Hara M, Sekihara H, Shimada H, Imada T, Tanaka K. Treatment of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation: radiologic-histologic correlation during follow-up periods. *Hepatology* 2002; 35: 1467-1475.
168. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of RF coagulation of liver tumors. *Br J Surg.* 2002;89:1206-22.
169. Mulier, S. Y. Ni, Y. Miao, A. Rosiere, A. Khoury, G. Marchal and L. Michel. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *EJSO* 2003; 29: 867–878
170. 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.

171. 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.
172. Nath S, Haines DE. Biophysics and pathology of catheter energy delivery systems. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 37(4): 185-204.
173. Ng KK, Lam CM, Poon RT, et al. Porcine liver: morphologic characteristics and cell viability at experimental radiofrequency ablation with internally cooled electrodes. *Radiology* 2005; 235(2):478-86.
174. Ni Y, Miao Y, Mulier S, et al. A novel "cooled-wet" electrode for radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2000;10:852-4.
175. 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.
176. 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.
177. Nour SG, Wacker FK, Armstrong C, et al. Does combined "coolwet" radiofrequency interstitial thermal ablation (RF-ITA) warrant clinical application? *Radiology* 2002;225(P):163. (abstract).
178. 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.
179. Ohnishi K, Chin N, Ito S, et al. Percutaneous acetic acid injection therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in diameter. *Acta Hepatol Jpn* 1993;34:504-516.

180. Ohnishi K, Ohyama N, Ito S. et al. Small hepatocellular carcinoma: Treatment with US-guided intratumoral injection of acetic acid. *Radiology* 1994;193:747-752
181. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 323-328.
182. Onishi 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
183. Organ L. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1976;39:69-76.
184. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of re-section and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:1240 –1243.
185. Pagura JR, Schnapp M, Passarelli P. Percutaneous radiofrequency glosopharyngeal rhizotomy for cancer pain. *Appl Neurophysiol* 1983;46:154-9.
186. Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol* 2002; 29: 168-182.
187. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
188. 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.

189. Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, Pollock RE, Ellis LM, Curley SA. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg* 2006; 141:537–543.
190. PCT: ES 2008/000297
191. Pearson AS, Izzo F, Fleming RYD, Ellis Lm, Delrio P, Roh MS, Granchi J, Curley SA. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999; 178: 592-599.
192. Pereira PL, Trubenbach J, Schenk M, et al. Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology* 2004; 232(2):482-90.
193. 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.
194. Poff JA., Allen CT., Traughber B, Colunga A, Xie J, Chen Z, Wood B J., Van Wae C, Li KC. P., and Frenkel V. Pulsed High-Intensity Focused Ultrasound Enhances Apoptosis and Growth Inhibition of Squamous Cell Carcinoma Xenografts with Proteasome Inhibitor Bortezomib. *Radiology* 2008; 248:485-491.
195. Poon RT, Fan S, Tsang FH, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002;235(4):466-486
196. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, et al. Lack of benefit of pretransplant locoregional hepatic therapy for hepato-cellular cancer in the current MELD era. *Liver Transplantation* 2006; 12:665– 673.

197. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intraarterial injection of <sup>131</sup>I labelled iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156-1161
198. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intraarterial iodine <sup>131</sup>I iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* 1994;35:1782-1787
199. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD III, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radiofrequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*. 2001;21:S17-S35.
200. Rhim H, Yoon K, Lee JM, Cho Y, Cho JS, Kim SH, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics*. 2003;23:123-34.
201. Romeo R, Colombo M. The natural history of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002; 181-182: 39-42.
202. Rosenthal D, Springfield D, Gebhardt M, Rosenberg A, Menkin H. Osteoid osteoma percutaneous radio-frequency ablation. *Radiology* 1995;197:451-4.
203. 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.
204. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 759-768.

205. 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.
206. Sanghvi N, Hawes RH. High-intensity focused ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:383-95.
207. Sato M, Tokui K, Watanabe Y, Lee T, Kohtani T, Nezu K, et al. Generalized intraperitoneal seeding of hepatocellular carcinoma after microwave coagulation therapy: a case report. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2561-4.
208. 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.
209. 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.
210. Schmidt D, Clasen S, Boss A, et al. Comparison of a single perfusion device and an internally cooled cluster device: laboratory experience in ex vivo liver tissue with longer duration of energy application. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20(4):524-31.
211. Scudamore CH. Radiofrequency ablation followed by resection of malignant liver tumors. *Am J Surg* 1999;177:411-7.
212. 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.

213. 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.
214. 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.
215. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;89:276-84.
216. Shibata T, Yamamoto Y, Yamamoto N, et al. Cholangitis and liver abscess after percutaneous ablation therapy for liver tumors: incidence and risk factors. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1535–1542.
217. Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1: 64-68.
218. 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.
219. Sibille 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.
220. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997; 8: 117-136.
221. Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, Gitomirsky A. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumour metastases. *Surgery* 1997;122:1147-55.

222. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, Livraghi T, Meloni F, Dellanoce M, Sironi S, Gazelle GS. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367-373.
223. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997; 202(1):195-203.
224. 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.
225. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Osti V, Cova L. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 149-158.
226. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221:159-166.
227. Solbiati L. New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Eur J Radiol* 1998; 28: S200-206.
228. 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.
229. Steger A, Lees W, Walmsley K, Bown S. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours. *BMJ* 1989;299:362-5.
230. 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.

231. Stone MJ, Frenkel V, Dromi S, et al. Pulsed-high intensity focused ultrasound enhanced tPA mediated thrombolysis in a novel in vivo clot model, a pilot study. *Thromb Res* 2007; 121(2): 193–202.
232. **Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg.* 2008;195(6):829-836.**
233. Tanabe KK, Curley SA, Dodd GD, Siperstein AE, Goldberg SN. Radiofrequency ablation: the experts weigh in. *Cancer* 2004;100:641–650.
234. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103:1201–1209.
235. Ter Haar G. High intensity ultrasound. *Semin Laparosc Surg* 2001; 8:77-89.
236. Thein E, Becker M, Anetzberger H, Hammer C, Messmer K. Direct and distribution of regional portal blood flow in the pig by means of fluorescent microspheres. *J Appl Physiol* 2003;95:1808-1816.
237. 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.
238. Tungjitkusolmun S, Staelin ST, Haemmerich D, et al. Three-Dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49(1):3-9.

239. Tytus C. Cryosurgery, its history and development. En: Rand RW, Tinfert AP, Von Leden H, editors. Cryosurgery, its history and development. Springfield, Illinois: Thomas, 1968; p. 3-18.
- 240. Tsuda M, Rikimaru H, Majima K, Yamada T, et al. Time-Related Changes of Radiofrequency Ablation Lesion in the Normal Rabbit Liver: Findings of Magnetic Resonance Imaging and Histopathology. Investigative Radiology.2003;38 (8 ): 525-531.**
241. Vallancien G, Harouni M, Veillon B, Mombet A, Prapotnich D, Brisset J, et al. Focused extracorporeal cryotherapy: feasibility study in man. J Endourol 1992;6:173-81.
242. 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.
243. Varela M, Sala M, Llovet JM, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma: is there an optimal strategy? Cancer Treatment Reviews 2003; 29: 99-104.
244. Vogl TJ, Mack MG, Muller PK, Straub R, Engelmann K, Eicdler K. Interventional MR: interstitial therapy. Eur Radiol 1999;9:1579-87.
245. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional herapeutic techniques and results, state of the art. Eur Radiol 1999; 9: 675-684.
246. Wang ZB, Wu F, Wang ZL, et al. Targeted damage effects of high intensity focused ultrasound (HIFU) on liver tissues of Guizhou Province miniswine. Ultrason Sonochem 1997; 4:181-182.

247. Welch A, Motamedi M, Rastegar S, Le Carpentier G, Jansen D. Laser thermal ablation. *Photochem Photobiol* 1991;53:815-23.
248. White TJ, Roy-Choudhury SH, Breen DJ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases: initial experience an adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. *Dig Surg* 2004;21:314 –320.
249. Wood BJ, Ramkaransingh JR, Fojo T, Walther MM, Libutti SK. Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. *Cancer*. 2002;94:443-51.
250. Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:1099-1106.
251. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H, Li KQ, Jin CB, Xie FL, and Su HB. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Treatment with High-Intensity Focused Ultrasound Ablation Combined with Transcatheter Arterial Embolization. *Radiology* 2005; 235:659-667.
252. Yamakado K, Nakatsuka A, Akeboshi M, Takeda K. Percutaneous radiofrequency ablation of liver neoplasms adjacent to the gastrointestinal tract after balloon catheter interposition. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1183–1186.
253. Yamanaka N, Tanaka T, Oriyama T, Furukawa K, Tanaka W, Okamoto E. Microwave coagulative necrosis therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996;20:1076-81.
254. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002; 8: 765–774

255. Yoon HK, Song HY, Sung KB, et al. Percutaneous hot saline injection therapy: Effectiveness in large hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10: 477-482
256. Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 171-174.
-