

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

Tratamiento ablativo no quirúrgico del carcinoma hepatocelular

Egilea /Autor:
Aitor Galarza Montes
Zuzendaria / Director:
Ignacio García-Alonso Montoya

1.	Introducción	1
2.	Objetivos.....	5
3.	Material y Métodos	5
4.	Resultados	6
4.1.	Inyección percutánea de etanol	7
4.1.1.	Indicaciones y contraindicaciones.....	7
4.1.2.	Resultados	8
4.2.	Fundamentos físicos de la ablación por calor	10
4.3.	Ablación por radiofrecuencia (RFA).....	11
4.3.1.	Indicaciones	12
4.3.2.	Resultados	13
4.3.3.	Comparación con otras técnicas	14
4.4.	Ablación por microondas (MWA)	16
4.4.1.	Fundamentos técnicos de la ablación por microondas.....	17
4.4.2.	Optimización del suministro de energía.....	18
4.4.3.	Guiado mediante técnicas de imagen	19
4.4.4.	Protección de estructuras próximas.....	19
4.4.5.	Indicaciones	20
4.4.6.	Resultados	21
4.4.7.	Complicaciones y efectos adversos	24
4.5.	Crioablación	26
4.5.1.	Indicaciones	26
4.5.2.	Resultados	27
4.6.	Embolización del lecho vascular	28
4.6.1.	Antecedentes históricos de la embolización arterial	29
4.6.2.	Complicaciones de la embolización arterial.....	29

4.7.	Embolización Transarterial (TAE).....	30
4.7.1.	Indicaciones	30
4.7.2.	Resultados	30
4.8.	Quimioembolización Transarterial (TACE).....	33
4.8.1.	Indicaciones	34
4.8.2.	Contraindicaciones	35
4.8.3.	Resultados	38
4.8.4.	Tratamiento combinado de TACE y RFA o MWA	40
4.9.	Radioembolización (TARE)	41
4.9.1.	Indicaciones	42
4.9.2.	Resultados	43
4.9.3.	Efectos adversos y complicaciones	45
5.	Bibliografía.....	46

1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en etapa temprana pueden beneficiarse de tratamientos curativos que incluyen trasplante de hígado, resección quirúrgica o ablación. El trasplante de hígado es considerado como la mejor opción, porque trata tanto el tumor como la enfermedad hepática subyacente, pero está severamente limitado por la escasez de donantes de hígado. Actualmente, la resección quirúrgica se considera como el tratamiento de elección para el CHC muy temprano y temprano¹. Sin embargo, la resección no es una opción para el 90% de los pacientes debido a la ubicación de la lesión, la presencia de hipertensión portal, función hepática alterada o afecciones médicas concurrentes².

Actualmente existen varios sistemas de clasificación y estadiaje del CHC; La clasificación del cáncer de hígado de Barcelona (BCLC) es la más ampliamente aprobada y se utiliza tanto para el manejo clínico de pacientes con CHC como para el diseño de ensayos. Los criterios de BCLC se han validado externamente en cohortes de pacientes europeos, estadounidenses y asiáticos y están respaldados por la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD). Dentro de los criterios, la ablación se ofrece a pacientes con enfermedad muy temprana (tumores pequeños únicos <2 cm) o temprana (tumores únicos o 3 <3 cm) en las categorías A y B de Child-Pugh, para pacientes no candidatos a resección o trasplante. Aunque no está incorporada en los criterios, la ablación también se usa comúnmente como terapia puente en pacientes con enfermedad temprana en espera de trasplante³.

Aunque no está completamente validado en una población europea de pacientes con CHC, el sistema de estadiaje del Cáncer de hígado de Hong Kong (HKLC), propuesto por Yau et al.⁴ en 2014 ha demostrado una superioridad en comparación con el sistema BCLC en la predicción del pronóstico del paciente, así como en la identificación de subconjuntos de pacientes para tratamientos más agresivos. En particular, se recomienda la ablación para pacientes apropiados con tumores de hasta 5 cm (en contraposición a BCLC). Los tumores multifocales o la invasión vascular intra-hepática no se consideran necesariamente como contraindicaciones para el tratamiento

quirúrgico. Dados los diferentes enfoques de la ablación, la determinación de una estrategia óptima requiere un enfoque más complejo que considere no solo el tamaño, sino también la geometría y la ubicación que pueden adaptarse mejor a una modalidad u otra de tratamiento.

Para el tratamiento de los CHC, las guías clínicas clasifican las terapias de ablación como iguales a la cirugía, e incluso mejor que la cirugía en los CHC pequeños o muy pequeños ($\leq 3\text{cm}$). El principal motivo de esta recomendación es el hecho de que la ablación produce una pérdida mucho menor en el parénquima hepático normal en comparación con la resección quirúrgica⁵.

La resección hepática generalmente está contraindicada en pacientes con hipertensión portal, bilirrubina elevada, comorbilidades graves o edad avanzada, así como en casos en los que se requeriría una resección parenquimatosa tan extensa que dejaría un pequeño resto funcional hepático⁵. Por otro lado, la ablación de tumores subcapsulares o tumores cerca de la vesícula biliar, diafragma, vasos vitales o ramas biliares confiere un alto riesgo al paciente⁵. En consecuencia, la elección del tratamiento, resección hepática o ablación, se debe con mayor frecuencia a factores más allá de los abordados en los estudios comparativos.

Los tratamientos percutáneos, incluidos la ablación térmica percutánea (PTA) y la inyección percutánea de etanol (PEI), se consideran tratamientos curativos para el CHC y se encuentran entre los tratamientos recomendados para pacientes con CHC en la etapa BCLC A. Sin embargo, hay cada vez más pruebas que apoyan la extensión de los tratamientos radicales en pacientes seleccionados con CHC en estadio intermedio.

Tres estudios han allanado el camino para una "migración de tratamiento" de TACE a terapias ablativas.

En primer lugar, en un estudio retrospectivo D'Avola et al.⁶ analizaron el pronóstico del CHC en relación con el tratamiento recibido en los estadios de BCLC en 359 pacientes consecutivos. En su cohorte de 101 pacientes sin tratamiento previo con BCLCB, 55 recibieron terapias transarteriales (incluyendo TACE, TAE y radioembolización), 35 tuvieron tratamientos curativos que incluían trasplante de hígado (LT), resección (HR) y ablación por radiofrecuencia (RFA). Los pacientes restantes recibieron tratamientos

sistémicos o cuidados de apoyo. Encontraron una supervivencia significativamente más corta en los pacientes con BCLC B tratados con tratamientos transarteriales (24 vs. 71 meses; $p < 0,001$) en comparación con los pacientes que recibieron terapias radicales. En particular, la mayoría de los pacientes incluidos en el grupo de tratamientos curativos recibieron tratamientos quirúrgicos, y los pacientes tratados con RFA representaron solo el 4% del total de la cohorte BCLC B. En consecuencia, la evidencia de la eficacia de los tratamientos percutáneos es baja.

Se obtuvo información adicional mediante un estudio retrospectivo similar que incluyó a 254 pacientes⁷. En el subgrupo de 105 pacientes con BCLC B, el 20% se sometió a HR, el 19% recibió a RFA y el 43.8% recibió otros tratamientos locorregionales (principalmente TACE). La RFA demostró un beneficio de supervivencia a 1 año comparable al grupo de tratamiento locorregional, extendiendo así los hallazgos previos de D'Avola.

Ambos ensayos recibieron críticas, principalmente por su diseño monocéntrico y la falta de ajuste para los posibles factores de confusión debido a una distribución desigual de varios factores pronósticos entre los subgrupos terapéuticos.

Para abordar esto, un reciente estudio multicéntrico italiano⁸ analizó retrospectivamente a 456 pacientes sin tratamiento con BCLC B analizados consecutivamente en 21 instituciones médicas. Los pacientes se dividieron en los siguientes subgrupos de tratamientos:

- tratamientos curativos, incluido el trasplante de hígado (9 casos), resección (41 pacientes), RFA y PEI (95 pacientes)
- TACE (233 pacientes)
- sorafenib (18 pacientes)
- tratamientos no basados en la evidencia (39 pacientes)
- Mejor atención de apoyo (21 pacientes).

Se realizó un análisis de la puntuación de la propensión para los pacientes sometidos a tratamientos curativos o TACE. Los pacientes fueron emparejados por edad, género, modelo para la puntuación de la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD), número de nódulos de la PFP. La medicación media fue de 45 meses (IC 95%: 26.7–

35.2) para tratamientos curativos y 30 meses (IC 95%: 5.2–22.7) para TACE. El beneficio de los tratamientos curativos se confirmó después del ajuste para todos los factores de confusión.

Hoy en día, hay quienes consideran que la ablación guiada por imagen es una opción estándar para los pacientes que no son candidatos quirúrgicos. Además, gracias al avance de las tecnologías de ablación, los datos más recientes sugieren que los resultados de la ablación percutánea pueden llegar a ser comparables o, en algunos casos, mejores que la resección quirúrgica. Esto podría llegar a cambiar el paradigma de tratamiento de CHC en etapa muy temprana y temprana en un futuro próximo⁹.

La ablación percutánea se puede realizar mediante inyección química, calentamiento extremo (ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas, ultrasonido focalizado de alta intensidad y ablación por láser) o enfriamiento (crioablación), o rompiendo las membranas celulares mediante electroporación irreversible. En comparación con la ablación o resección quirúrgica abierta o laparoscópica, la ablación percutánea se asocia con un menor costo, menos complicaciones y estancias hospitalarias más cortas. La principal limitación de la ablación percutánea es el tamaño del tumor que se puede tratar. Un margen ablativo de al menos 5 mm se asocia con un mejor control local del tumor. La mayoría de los sistemas de ablación disponibles en el mercado producen un volumen elíptico de necrosis coagulativa con un eje largo máximo de 4 a 5 cm y están limitados por las propiedades del entorno del tumor local (por ejemplo, la proximidad a grandes vasos)¹⁰.

Pueden ocurrir complicaciones menores y mayores después del tratamiento locorregional del CHC. En un gran estudio multicéntrico, Livraghi et al.¹¹ encontraron una tasa de mortalidad del 0,3%. La tasa de complicaciones mayores fue del 2,2%, incluyendo hemorragia peritoneal, siembra de células tumorales, formación de abscesos intra-hepáticos y perforación intestinal. Las complicaciones menores más comunes fueron dolor, quemaduras en la piel, fiebre, bilioma, hematoma y neumotórax.

2. OBJETIVOS

El objetivo de mi trabajo ha sido realizar una actualización sobre el estado del arte en las técnicas no quirúrgicas para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Existen muchas clasificaciones que intentan sistematizar el gran elenco de técnicas no quirúrgicas disponibles, pero me he decantado por el que describo a continuación en aras de la claridad expositiva.

Así, podríamos distinguir dos grandes tipos de tratamientos. En primer lugar los que podrían llamarse “técnicas ablativas” que persiguen destruir el tejido tumoral mediante la actuación directa sobre el mismo. Por el contrario, el otro grupo recoge aquellas técnicas que se fundamentan en el empleo de moléculas administradas por vía sistémica y que actúan sobre las células tumorales al encontrarse con ellas. Este segundo grupo podría incluir aquellas estrategias que dirigen selectivamente el fármaco hacia el tumor, pero, aunque podría discutirse si no debieran incluirse en este grupo, en mi trabajo las describiremos dentro de las técnicas ablativas.

Dada la magnitud del tema, hemos reducido nuestra puesta al día a las técnicas ablativas, excluyendo del mismo los manejos quimioterápicos no intervencionistas así como la radioterapia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Con la finalidad de centrar el ámbito del trabajo de revisión se procedió a realizar diversas búsquedas en PubMed. Tras refinar los parámetros de búsqueda se aceptaron los siguientes criterios:

- MeSH Terms:
 - o humans
 - o carcinoma hepatocellular
 - o therapeutics
 - o review literature as topic
- Date of publication: 2017 hasta la actualidad

Con estos criterios obtuvimos 96 artículos, cuyos títulos se revisaron de manera cuidadosa para eliminar aquellos que no respondían completamente al objetivo del trabajo. Tras dicha revisión, de acuerdo con el Director del Trabajo, quedaron veinte artículos que se utilizaron para componer el esqueleto del trabajo.

A medida que se fue redactando, se completó el estudio con la bibliografía más relevante de la citada en los trabajos recogidos inicialmente. La incorporación de los mismos a la bibliografía referenciada en el trabajo fue consensuada con el Director, cumpliendo siempre el requisito de obtener el artículo original completo y no únicamente su resumen.

La mayor parte de los trabajos referenciados se pudieron obtener desde PubMed, accediendo con las credenciales de la UPV/EHU. En los demás casos se pudieron encontrar en Internet utilizando “Research Gate”, “Google Scholar” y “Linkedin”.

4. RESULTADOS

La destrucción más o menos selectiva del tumor puede llevarse a cabo con el uso de energías que produzcan la coagulación del tejido tumoral. En este sentido, la aplicación de radiofrecuencias o de microondas mediante la inserción de una antena hasta el centro de la masa tumoral son técnicas ya muy establecidas y conocidas. También la coagulación por frío se ha utilizado con éxito en estos tumores. Otra técnica ablativa mediante abordaje percutáneo utiliza el alcohol para inducir la necrosis del tumor.

A partir de los primeros ensayos de ablación mediante embolización mecánica del eje vascular nutricio del tumor, se han desarrollado técnicas muy diversas que combinan el efecto isquemante de la embolización con la vehiculización selectiva hacia el tumor de distintas moléculas (fármacos, isótopos radiactivos, etc.).

La revisión que he realizado de la literatura ha aportado algunos –muy pocos– trabajos centrados exclusivamente en una de estas técnicas. La inmensa mayoría comentan los resultados con diferentes terapias, comparándolos o no entre sí. En los siguientes apartados intentaré sintetizar las diferentes aportaciones procurando aportar un estado actual de la cuestión.

No existe unanimidad en el modo de clasificar las diferentes técnicas ablativas existentes. Sin embargo, en aras de una cierta claridad expositiva, hemos optado por sistematizar nuestro trabajo de acuerdo con la clasificación que se expone en el siguiente esquema:

- Ablación química
- Ablación mediante energía física
 - Coagulación por calor
 - Ablación por radiofrecuencias (RFA)
 - Ablación por microondas (MWA)
 - Ablación mediante luz polarizada (láser)
 - Coagulación por frío (crioablación)
- Embolización
 - Embolización transarterial (TAE)
 - Quimioembolización transarterial (TACE)
 - Radioembolización transarterial (TARE)

En los siguientes apartados iremos analizando de cada una de estas técnicas su fundamento, sus indicaciones y los resultados obtenidos con ellas en el manejo de pacientes portadores de hepatocarcinoma.

4.1. INYECCIÓN PERCUTÁNEA DE ETANOL

La inyección percutánea de etanol (PEI) induce la deshidratación celular, la desnaturalización de las proteínas y la oclusión de pequeños vasos, lo que lleva a la necrosis celular⁹. La PEI suele realizarse bajo guía ultrasónica con inyecciones repetidas de etanol en días separados¹².

4.1.1. Indicaciones y contraindicaciones

Durante muchos años, el principal tratamiento de ablación guiado por imagen para el CHC ha sido la inyección percutánea de etanol (PEI). Sin embargo, actualmente, esta técnica sólo se considera como la opción preferida en el CHC precoz no resecable¹². Así, con la información recabada, hemos constatado que se considera que el paciente ideal para recibir tratamiento con PEI es aquél con enfermedad paucifocal, es decir,

con no más de tres nódulos menores de 3cm y localizado a más de 1cm de los conductos biliares y grandes vasos¹⁰.

Por otra parte, se señalan como contraindicaciones de la PEI la cirrosis con mala función hepática, la trombosis completa de vena porta y la ascitis masiva¹².

4.1.2. Resultados

Los mejores resultados con la PEI se logran en lesiones de CHC únicas y de menos de 3 cm de diámetro; en ellas se puede esperar una remisión completa en alrededor del 70% de los pacientes¹². En tumores grandes o multinodulares (o ambos), la necrosis total es menos probable con PEI. De hecho, en tumores mayores de 3 cm la PEI se asocia con altas tasas de recurrencia local, alcanzándose cifras del 40% y 67.5% a 1 y 2 años respectivamente¹³.

No hemos encontrado un ensayo controlado aleatorio que compare la PEI con la resección quirúrgica; sin embargo, un estudio retrospectivo y dos estudios de cohorte no demostraron beneficio en cuanto a supervivencia en los casos en los que se llevó a cabo la resección en comparación con la PEI, a pesar del hecho de que los pacientes en el grupo de cirugía tenían una mejor función hepática subyacente¹⁴.

En cambio, sí hemos encontrado varios ensayos controlados aleatorios que comparan la eficacia de la inyección percutánea de etanol (PEI) y la RFA para CHC de hasta 5cm. En 2003 Lencioni et al.¹⁵ asignaron al azar a 102 pacientes con los criterios de Milán a PEI o RFA. Las tasas de supervivencia a 1 y 2 años no mostraron diferencias significativas (100% y 98% para RFA versus 96% y 88% para PEI), pero la tasa de supervivencia sin recurrencia fue peor en el grupo PEI (96% vs 62% a los 2 años.) El número promedio de sesiones de tratamiento fue 1.1 para RFA en comparación con 5.4 para PEI. El número de sesiones para PEI probablemente fue mayor porque solo se inyectaron 2-10 ml de alcohol etílico 95° por sesión. Debido a que el volumen de una esfera es $\frac{4}{3}\pi r^3$, el volumen de etanol requerido para llenar y, por lo tanto, tratar completamente un tumor de 3 cm era cercano a 15 ml. Sobre la base de este cálculo, los investigadores en un estudio de 2009 en China¹⁶ utilizaron 8–68 ml de etanol (media, 31 ml) para tratar CHC de hasta 5 cm con una aguja de inyección multiporada.

Con estos volúmenes más altos, el tratamiento requirió una media de 1.1 sesiones, lo que resultó en una ablación completa del 95% en dos sesiones.

En 2010 Lencioni et al.¹⁷ informaron sobre esta técnica de sesión única para la ablación con etanol. Usaron hasta 26 ml y lograron una ablación completa en el 84% de los pacientes en una sesión, y en el 92% en dos sesiones.

En un ensayo de 2008, los investigadores asignaron al azar a 139 pacientes con CHC menores de 3 cm a RFA o PEI¹⁸. El criterio de valoración principal de este ensayo fue la respuesta completa a 1 año. Se encontró una respuesta completa en el 66% de los pacientes tratados con RFA y en el 36% tratado con PEI ($p = 0,0005$), pero no hubo diferencias en la tasa de supervivencia general.

En definitiva, comparada con la RFA la PEI presenta la desventaja de necesitar más sesiones para la destrucción del tumor y menor supervivencia general prolongada y libre de recurrencias¹².

En los últimos años, ha habido un avance y desarrollo significativo de tecnologías de ablación basadas en energía, incluida la ablación por radiofrecuencia (RFA), la ablación por microondas (MWA), la crioablación, la electroporación irreversible (IRE), la ablación con láser y la ecografía enfocada de alta intensidad (HIFU). En general, estas técnicas de ablación basadas en la energía han demostrado una mayor eficacia, mejor control de la enfermedad y mejor supervivencia en comparación con la PEI para lesiones de más de 2 cm; y estas técnicas ahora han reemplazado en gran medida a la PEI⁹.

Inyección percutánea de alcohol

Indicación: ≤ 3 nódulos < 3 cm, distancia > 1 cm a conductos biliares y grandes vasos

Contraindicaciones:

- cirrosis con mala función hepática
- trombosis completa de vena porta
- ascitis masiva

4.2. FUNDAMENTOS FÍSICOS DE LA ABLACIÓN POR CALOR

La ablación térmica, como su nombre indica, se basa en la generación de calor dentro del tejido diana para lograr la destrucción del mismo¹⁹. El objetivo de la ablación térmica es calentar los tejidos malignos a temperaturas que puedan inducir una necrosis coagulativa inmediata (generalmente a más de 60°C)²⁰. Esta elevación de la temperatura concentrada exclusivamente en el tejido tumoral se puede lograr mediante tres tipos de energías: eléctrica o radiofrecuencias (RFA), microondas o ultrasonidos (MWA) y luz polarizada (laser).

La inducción de calor en un tejido se rige por un conjunto complejo de interacciones, que determinan la distribución espacial de las temperaturas internas en el tejido diana, tal y como lo ilustra la ecuación de bio-calor¹⁹, establecida por primera vez en 1948 por Pennes en el Journal of Applied Physiology

$$\rho c \partial T / \partial t = \nabla \cdot (k \nabla T) + \dot{q}''' m + \omega \rho_b c_b (T_a - T)$$

ρ = densidad de masa (kg/m³)

c = calor específico (J/kg.K)

k = conductividad térmica

T = temperatura del tejido

$\dot{q}''' m$ = tasa de fuente de calor metabólico (W/m³)

Ω = perfusión, flujo de sangre por volumen de tejido (s⁻¹)

T_a = temperatura de la sangre arterial.

Si bien un análisis completo de la ecuación de bio-calor está más allá del alcance de la discusión, lo que la ecuación demuestra es que las temperaturas finales del tejido diana dependen de la densidad del tejido y de su conductividad térmica, con la pérdida de temperatura debido a la perfusión del tejido (comúnmente denominado efecto "disipador de calor"). El efecto disipador de calor y la velocidad de disipación del calor del tejido diana tienen importantes implicaciones prácticas, ya que factores como el tamaño del tumor y la proximidad a los vasos limitan el flujo térmico.

Por lo tanto, en el hígado puede ser especialmente difícil lograr un tratamiento eficaz, ya que este órgano presenta una perfusión tisular alta y vasos sanguíneos grandes que pueden actuar como "disipadores de calor" cerca de la zona de ablación. Dichos disipadores de calor pueden disminuir el efecto del tratamiento sobre las células malignas hasta niveles de temperaturas sub-letales, lo que aumenta la probabilidad de progresión tumoral local ya que limita el tamaño y la eficacia de la zona de ablación¹⁹.

Un tratamiento completo debe de abarcar el tumor más un margen de 5 a 10 mm (análogo a un margen quirúrgico), pero respetando el parénquima sano y las estructuras vulnerables. El tratamiento óptimo requiere²⁰:

- colocación adecuada del dispositivo
- suministro de energía suficiente
- verificación de los márgenes de ablación

La ablación térmica es cada vez más utilizada en el tratamiento de tumores hepáticos primarios y metastásicos, como terapia y como puente para el trasplante²⁰. Dos de las modalidades de ablación térmica, RFA y MWA, han evolucionado de tal manera que ya se aplican con intención curativa. Además, la ablación térmica ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de tumores en etapa temprana y puede ofrecerse como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad no complicada¹⁹. En el caso concreto del CHC la ablación por láser todavía no ha demostrado su utilidad.

4.3. ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA (RFA)

La RFA representa la modalidad de ablación percutánea basada en energía más antigua y más estudiada hasta la fecha. Esta técnica utiliza corriente eléctrica alterna de alta frecuencia, en el rango de radiofrecuencia de 200 a 1200 Mhz, que se vehiculiza al área tumoral mediante un electrodo de aguja colocado en el tejido diana ya sea por vía percutánea o laparoscópica. El mecanismo de muerte celular en la RFA se basa en la disipación de la energía eléctrica como calor de fricción. Por lo tanto, la efectividad de la RFA depende de la conductividad de los tejidos, que está fuertemente correlacionada con el contenido de agua²¹. Las temperaturas por encima de 100°C conducen a la deshidratación y carbonización del tejido, lo cual es una barrera intrínseca para un mayor calentamiento en la RFA. Este umbral de temperatura limita la capacidad de calentamiento de una sonda RFA y también hace que la RFA sea especialmente sensible al efecto disipador de calor de la sangre que fluye en los vasos adyacentes⁹. Además, y debido a la naturaleza misma de la RFA, solo unos pocos milímetros del tejido que rodea al electrodo experimentan un calentamiento activo, aunque la conducción térmica amplía un poco la zona de ablación. Por estos motivos, para lograr volúmenes de ablación grandes, es necesario usar múltiples sondas RFA⁹.

De hecho, se pueden realizar múltiples ablaciones superpuestas (con un solo electrodo o una matriz de electrodos) para lograr geometrías más grandes y/o más complejas. Por lo general, se incluye un margen de 0,5 a 1 cm alrededor del tumor para garantizar la destrucción de posibles microsatélites.

Los abordajes percutáneos se pueden realizar guiados por ecografía o por tomografía computarizada (TC). El tratamiento no es indoloro, por lo que ha de realizarse bien bajo sedación consciente intensa o bien bajo anestesia general.

Como ya hemos comentado, la limitación más importantes de la RFA es su susceptibilidad al efecto del disipador térmico; es decir, la pérdida de calor debido a los vasos adyacentes, como las venas porta o hepáticas, y la dependencia de un flujo iónico (que requiere tejidos hidratados). Además, la RFA también puede verse limitada por la impedancia resultante de la destrucción del tejido; en otras palabras, la disminución de la conductividad térmica, que es un componente importante de la generación de calor del tejido¹⁹.

4.3.1 Indicaciones

La ablación por radiofrecuencia (RFA) es el tratamiento preferido para pacientes con enfermedad tumoral restringida al hígado y no candidatos a resección quirúrgica, debido a criterios de resección o disfunción hepática. Especialmente en pacientes con pequeñas lesiones tumorales únicas, los resultados son excelentes y comparables a la resección quirúrgica.²²

El CHC en etapa temprana (BCLC A), incluye pacientes con baja carga tumoral, específicamente una lesión solitaria o hasta tres nódulos menores de 3 cm, con función hepática preservada y buen estado general. Los pacientes con un solo nódulo menor de 2 cm constituyen CHC en etapa muy temprana o BCLC 0.

El tratamiento para pacientes con CHC en etapa muy temprana y temprana es curativo y comprende la ablación del tumor, la resección hepática o el trasplante ortotópico de hígado. Hasta la fecha, sin embargo, los datos que guían la elección del tratamiento no son concluyentes y dependen en gran medida de las comorbilidades de los pacientes y de las preferencias o recursos institucionales.

4.3.2. Resultados

En una declaración publicada en 2009²³ sobre el tratamiento de tumores hepáticos, principalmente CHC y metástasis colorrectales, la *Society of Interventional Radiologists* concluyó que la RFA percutánea era segura y eficaz para el tratamiento de pacientes seleccionados. Desde la publicación de la declaración, ha aumentado el nivel de evidencia que respalda el uso de la RFA en el CHC en etapa temprana, y, como consecuencia, la confianza en esta técnica. Recientemente, una revisión de casos consecutivos de 10 años publicada por Shiina et al.²⁴ ha concluido que la RFA es un procedimiento seguro y localmente curativo, que puede considerarse tratamiento de primera línea para pacientes seleccionados con CHC precoz, y potencialmente como un sustituto para la resección quirúrgica de pequeñas lesiones solitarias en pacientes con riesgo de recurrencia. Los autores refieren tasas de supervivencia a los 5 y 10 años de 60,2 y 27,3%, respectivamente. Otras series de casos han referido resultados concordantes, con tasas de supervivencia a 5 años que oscilan entre 40 y 67,9%.

En cambio, cuando nos fijamos en las tasas de recurrencia local, los diferentes estudios presentan una gran heterogeneidad de resultados. Shiina et al.²⁴ refieren una tasa de recurrencia local a 5 años del 3,2%. En cambio, Kim et al.²⁵ objetivaron una tasa de recurrencia local a 5 años del 27%, con el tamaño del tumor como único factor significativo en el análisis univariante.

Es probable que la heterogeneidad en estos datos de recurrencia local se deba a las diferencias en las etiologías de CHC, en los márgenes de ablación y en la definición de recidiva tumoral por imagen, así como al uso o no de quimio-embolización transarterial (TACE) y a variaciones en la población de pacientes¹⁹.

Ablación por radiofrecuencias (RFA)

Indicación:

- Nódulos pequeños y aislados (BCLC A y B) *[curativo]*
- ≤ 3 nódulos $< 3\text{cm}$ *[si cirugía CI]*

Contraindicaciones:

- distancia $< 1\text{cm}$ a conductos biliares y grandes vasos

4.3.3. Comparación con otras técnicas

Hemos encontrado tres ensayos controlados aleatorios en la literatura que comparan la RFA con la cirugía para el CHC en etapa temprana, cuyos resultados difieren. Dos estudios^{26,27} concluyeron que la supervivencia general y la supervivencia sin enfermedad son similares, con tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años de 97%, 91% y 82% para el grupo de ablación, frente a 94%, 86 %, y 78% para el grupo de resección quirúrgica ($P=0,207$). En este mismo estudio, la tasa de recurrencia local fue del 37% para el grupo de ablación y del 35% para el grupo de resección quirúrgica. Por tanto, no encuentran diferencias apreciables entre la RFA y la cirugía.

Sin embargo, el tercer estudio²⁸ mostró una supervivencia a 1 y 5 años más baja en el grupo de RFA (87% y 55%, respectivamente), que en el de resección (98% y 76%; $P=0,001$). En este mismo estudio, las tasas de recurrencia a 1 y 5 años fueron del 17% y 63%, respectivamente, para el grupo de ablación, frente al 12% y 42% para el grupo de resección.

Notablemente, los tres ensayos citados coincidieron al señalar que el grupo de RFA presentó menores tasas de complicaciones, así como estancias hospitalarias significativamente más cortas (5,2 días para RFA frente a 19,1 para cirugía).

Además, es importante tener en cuenta que muchos de los estudios que comparan RFA y cirugía presentan un sesgo de selección muy serio, ya que los pacientes se refieren para tratamiento con RFA cuando su estado de salud desaconseja la cirugía o no hay esperanza de lograr una curación con ella. Así es frecuente que la función hepática y las puntuaciones de Child-Pugh sean peores en los pacientes RFA. De hecho,

los meta-análisis que se han realizado sobre este tema no han obtenido resultados concluyentes²⁹.

En pacientes con un solo nódulo de CHC menor de 2 cm, varios estudios observacionales demostraron una supervivencia general similar entre la RFA y la resección hepática³⁰. Para lesiones de CHC de 2–5 cm, en algunos estudios la resección hepática se asoció con supervivencias similares a las de RFA, pero otros refieren que es mejor. Sin embargo, de nuevo los pacientes sometidos a RFA eran más propensos a ser mayores, una clase más avanzada de Child-Pugh, y tenían menores recuentos de plaquetas³¹.

Si bien la resección se considera el tratamiento de elección, debido a los criterios de indicación (como tamaño del tumor, no multifocalidad, y no invasión vascular) y las comorbilidades, solo el 10% de los pacientes con CHC son adecuados para la cirugía. Como la RFA ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con CHC en estadio temprano que no son adecuados para la resección, algunos estudios han intentado compararlos como tratamientos de primera línea en un estadio muy temprano.

Chen et al.²⁷ estudiaron 180 pacientes con CHC solitario ≤ 5 cm que se asignaron al azar a RFA o resección. Las tasas de supervivencia a 1, 2, 3 y 4 años fueron muy similares entre ablación (96%, 82%, 71% y 68%) y resección (93%, 82%, 73% y 64%). Ni siquiera hubo diferencias en los resultados cuando se realizó un análisis de subgrupos según el tamaño del tumor (<3 cm y 3.1–5 cm). Tampoco hubo diferencia en la tasa de supervivencia libre de enfermedad. En cambio sí hubo diferencias en el número de complicaciones mayores, que fue mayor después de la resección (56% vs 4%). Los autores concluyeron a favor de la RFA basándose en la reducción de los costos y las tasas de complicaciones.

Feng et al.²⁶ en 2012 realizaron un ensayo que incluyó a 168 pacientes con uno o dos focos de CHC menores de 4 cm confirmó los resultados del anterior ensayo. Las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años en el grupo de ablación (93%, 83% y 67%) no fueron significativamente diferentes de las del grupo de resección (96%, 88% y 75%).

Dos años más tarde Fang et al.³² en otro ensayo con 120 pacientes, respectivamente, tampoco demostraron una diferencia estadísticamente significativa en el control local o la supervivencia general entre la RFA o la resección.

Sin embargo, un tercer ensayo aleatorizado que incluyó 230 pacientes dentro de los criterios de Milán y que se sometieron a ablación o resección, encontró menor supervivencia a 1, 2, 3, 4 y 5 años en el grupo de ablación [(87%, 76%, 70%, 66%, 55%) vs (98%, 96%, 92%, 83%, 76%)]²⁸. Con todo, la estancia hospitalaria fue más corta y el número de eventos adversos fue menor en el grupo de ablación percutánea.

Tabla 1. Supervivencia (referida en %) de los pacientes intervenidos con RFA o con cirugía en los ensayos controlados aleatorios

	Número de pacientes	1º año		2º año		3º año	
		RFA	Cirugía	RFA	Cirugía	RFA	Cirugía
Chen <i>et al.</i>	180	96	93	82	82	71	73
Huang <i>et al.</i>	230	87	98	76	96	70	92
Feng <i>et al.</i>	168	93	93	83	88	67	75
Fang <i>et al.</i>	120	98	94	92	86	83	78

Analizando su experiencia personal, así como la bibliografía hasta el momento, un año más tarde Künzli et al.³³ concluían que la RFA está indicada para lesiones de hasta 4 cm, siempre que su localización no suponga un riesgo para estructuras vecinas (vesícula biliar, o grandes vasos). Un metanálisis que analizó conjuntamente estos tres ensayos concluyó que para CHC de 3 cm o menos la supervivencia es similar tras resección y tras ablación percutánea (valorada a 1, 3 y 4 años). En cambio, en pacientes con tumores de 3 a 5 cm y tratados con ablación percutánea la supervivencia fue menor que en los sometidos a cirugía³⁴.

4.4. ABLACIÓN POR MICROONDAS (MWA)

La ablación por microondas (MWA) es una tecnología ablativa más reciente. Su principal ventaja es que reduce o elimina el efecto disipador de calor, lo que puede ofrecer algunas ventajas potenciales sobre la RFA en función de la proximidad del tumor a los principales vasos intra-hepáticos¹⁹. Además, la MWA genera temperaturas intra-tumorales más altas de manera más rápida, y produce áreas de ablación más grandes³⁵. Por último, con MWA se puede demarcar mejor la zona de ablación⁵.

Entender bien su mecanismo de acción es fundamental para comprender las complicaciones que puede generar esta técnica, así como sus limitaciones.

4.4.1. Fundamentos técnicos de la ablación por microondas

La coagulación por microondas se desarrolló a principios de la década de 1980 para lograr la hemostasia durante la resección hepática. En los últimos años, se han desarrollado dispositivos MWA con energías más altas con el fin de aumentar el tamaño de las zonas de ablación.

La ablación por microondas utiliza una antena coaxial para suministrar campos electromagnéticos de alta frecuencia (915 MHz o 2,45 GHz) al tumor objetivo. El campo eléctrico que se alterna rápidamente hace que el agua y otras moléculas polares giren en un intento de realinearse con dicho campo eléctrico. Este proceso de realineación genera energía cinética en el tejido, elevando las temperaturas a más de 100°C, causando que el tejido cerca de la antena se seque. Los campos electromagnéticos de la energía de MW son capaces de realizar una transmisión continua a través de este tejido desecado y carbonizado. Como resultado, los sistemas de ablación de MW pueden crear zonas de ablación más grandes que los sistemas de RFA, incluso en presencia de vasos sanguíneos grandes y de flujo rápido²⁰.

Dependiendo de la deposición de energía, se pueden lograr incluso zonas de ablación >5 cm. La coagulación se producirá a temperaturas de 60 a 100°C y la evaporación y carbonización a temperaturas de más de 110°C. Para que la ablación se produzca, la temperatura debe aumentarse de manera homogénea a aproximadamente 50–60 °C durante al menos 5 minutos. Deben evitarse las altas temperaturas para disminuir el efecto de vaporización y carbonización.

Los dispositivos MW consisten en tres partes: generador, cable flexible y antena, también llamada aplicador o sonda. La MWA se puede realizar con uno o varios aplicadores. Para la ablación de un solo aplicador, solo se emplea un generador. Para la ablación triangular y esférica, cada aplicador debe estar conectado a uno de los tres generadores independientes. La principal desventaja de las técnicas múltiples es una mayor dificultad para colocar todas las antenas en la posición correcta, lo que requiere mayores habilidades del operador con respecto al ultrasonido o la guía de TC y la

reconstrucción mental de estructuras tridimensionales. La sincronidad de las microondas es importante para realizar ablaciones con más de un aplicador. En múltiples antenas con deposición de energía síncrona, se produce una interferencia constructiva con una mayor deposición de energía, lo que conduce a una zona de ablación más grande pero parcialmente irregular. Las nuevas técnicas desarrolladas para MWA de alta energía incluso mejoran el resultado de la ablación térmica al inducir volúmenes de necrosis más esféricos⁵.

4.4.2 Optimización del suministro de energía

La razón principal de progresión local del tumor es el fracaso al crear una zona de ablación que cubra completamente el tumor y un margen. En muchos casos, pueden requerirse múltiples ablaciones superpuestas para crear el tamaño de zona de ablación necesario. Las ablaciones superpuestas se pueden crear de diferentes maneras:

- ❖ Inserciones múltiples de una sola antena para crear zonas de ablación superpuestas de una manera secuencial.
- ❖ Antenas múltiples que se usan simultáneamente para crear una zona de ablación confluyente.

Las aplicaciones de antena secuenciales realizadas mediante el reposicionamiento de una sola antena pueden ser técnicamente difíciles ya que las ablaciones previas crean carbonización, sangrado, contracción del tejido y burbujas de gas, que pueden dificultar la visualización del tumor restante y los márgenes. Se ha demostrado que la activación simultánea de múltiples antenas crea zonas de ablación más grandes, más redondas y más confluentes en menor tiempo debido a la mayor velocidad de calentamiento en comparación con las antenas activadas secuencialmente²⁰.

Investigaciones recientes también se han centrado en el método de suministro de energía. Una potencia máxima más alta a través de una sola antena puede ayudar a superar los disipadores de calor y crear zonas de ablación más grandes que una potencia continua más baja. Un estudio in vivo más reciente demostró la importancia de utilizar sistemas de ablación de MW de alta potencia. A la inversa, el uso de potencias bajas durante largos períodos de tiempo puede considerarse subóptimo para crear suficiente necrosis en tejidos altamente perfundidos como el hígado²⁰.

4.4.3. Guiado mediante técnicas de imagen

Las técnicas de imagen en tiempo real durante la ablación son esenciales para determinar la idoneidad de la terapia y para prevenir el tratamiento insuficiente o excesivo de una lesión. La monitorización puede hacerse con ultrasonido o con TC, siendo esta última más precisa.

Las dos modalidades son complementarias y con frecuencia se usan juntas para evaluar el éxito técnico y la eficacia del tratamiento. El ultrasonido tiene la ventaja de ser una guía en tiempo real, muy útil para la colocación del aplicador dado que no se limita al plano axial y para el control de la actuación sobre la zona de ablación. El ultrasonido con contraste puede aumentar la visibilidad de los tumores durante la colocación del aplicador y es muy útil para evaluar el tumor residual inmediatamente después de la ablación³⁶. La imagen de ultrasonido con contraste permite evaluar los patrones de mejora vascular en tiempo real. La resolución temporal más alta en comparación con otras modalidades de imagen aumenta la sensibilidad a la permeabilidad posterior a la ablación de los vasos cercanos al tumor e indicar la presencia de tumor residual. El perfil de seguridad de los agentes de contraste de ultrasonido también ha sido bien documentado, lo que la convierte en una modalidad de imagen más segura para pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, existen limitaciones, particularmente con respecto a su dependencia de la experiencia del médico y la profundidad de penetración en pacientes obesos.

4.4.4. Protección de estructuras próximas

Los sistemas de ablación por microondas de alta potencia pueden crear zonas de ablación de más de 4 cm con una temperatura interna superior a 150°C, especialmente los sistemas con múltiples antenas. Estas altas temperaturas pueden dañar estructuras vecinas, especialmente en tumores hepáticos periféricos adyacentes al intestino, la pared abdominal o el diafragma. El daño térmico en estas estructuras puede causar dolor importante posterior al procedimiento e incluso provocar una perforación y sepsis que ponen en peligro la vida²⁰.

Para minimizar el riesgo de estas complicaciones se utilizan estrategias de desplazamiento físico. Se inyecta un fluido con 5% de dextrosa o 0,9% de solución

salina en un espacio adyacente, alejando la zona de ablación de la estructura vulnerable. Un inconveniente de usar estos fluidos de baja viscosidad es la propensión a difundirse desde el lugar de la inyección hacia una ubicación inferior antes de que se complete el procedimiento de ablación. En tales casos, una opción para mantener esa barrera es infundir continuamente el fluido durante la totalidad del procedimiento. Sin embargo, esto puede conducir a una sobrecarga de líquidos y distensión abdominal que requiera paracentesis o seguimiento²⁰.

4.4.5. Indicaciones

A diferencia de la RFA, los estudios con MWA han mostrado ventajas en tumores grandes, en ubicaciones alrededor de grandes vasos y en áreas altamente profundizadas donde la energía de RFA es limitada⁵.

Las indicaciones de ablación tumoral pueden ser con intención curativa o paliativa. En una ablación curativa, el objetivo es la erradicación completa de todas las células tumorales. En una paliativa, el objetivo principal de la MWA será extirpar una porción suficiente del tumor para lograr el alivio de los síntomas, fundamentalmente el dolor.

Para las etapas más tempranas de CHC, BCLC etapa 0 (lesión única ≤ 2 cm, Child-Pugh A, PSO 0), el tratamiento de ablación de la lesión es la primera opción de tratamiento para pacientes que no son candidatos potenciales a trasplante de hígado. Aunque las recomendaciones de BCLC y las pautas de la Asociación Americana del Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD) se refieren solo a la RFA, los estudios han demostrado que la MWA tiene tasas de control local comparables y tasas de supervivencia similares a la RFA³⁷.

El algoritmo de tratamiento establecido por la AASLD recomienda el tratamiento local para los CHC en etapa temprana (≤ 3 cm y ≤ 3 lesiones) con complicaciones como hipertensión portal, cirrosis o bilirrubina alta. Sin embargo, para los CHC en etapa temprana sin complicaciones, la resección hepática debe considerarse como la mejor opción de tratamiento³⁷.

Un volumen total del tumor $> 70\%$ del volumen hepático, nódulos tumorales múltiples, alta carga tumoral extrahepática, evidencia clínica de insuficiencia hepática, como ascitis masiva, encefalopatía hepática u otra insuficiencia orgánica, disfunción grave de

la coagulación sanguínea, incluyendo tiempo de protrombina mayor de 30 s, actividad de protrombina por debajo del 40%, plaquetas por debajo de 30,000 y lesiones inflamatorias e infecciosas agudas o activas en otros órganos se consideran como contraindicaciones absolutas³⁸.

En el tratamiento de metástasis, en general, un tamaño de tumor de más de 5 cm o más de cinco lesiones hepáticas o ascitis importante se pueden considerar contraindicaciones absolutas para MWA. Una ubicación del tumor cerca de estructuras vitales como el intestino, la vesícula biliar, los conductos biliares mayores o los vasos sanguíneos principales, infección activa, colestasis, la dilatación del conducto biliar o la cirugía anastomótica previa pueden considerarse como contraindicaciones relativas⁵.

4.4.6. Resultados

La evidencia hasta la fecha indica que la MWA es al menos equivalente a RFA para el tratamiento de CHC en etapa muy temprana y temprana, pero hay pocos estudios que hagan una comparación directa entre las dos técnicas ablativas²⁹.

La MWA es una técnica segura, con unas tasas de mortalidad y de complicaciones mayores muy bajas. En particular, debido a que se basa en la tecnología de calentamiento, que es coagulativa, el riesgo de sangrado es inherentemente muy bajo. Un estudio multicéntrico que incluyó a 736 pacientes con 1,037 lesiones demostró una mortalidad del 0%, tasas de complicaciones mayores del 2,9% y tasas de complicaciones menores del 7,3%³⁹.

La mayor experiencia clínica en el uso de la MWA para tratar el CHC proviene de China, en parte debido a la adopción temprana de los sistemas de ablación de MW disponibles solo en Asia. Liang et al.⁴⁰ han publicado el estudio más grande hasta la fecha de MWA para el tratamiento de CHC. Incluyó 1363 tumores en 1007 pacientes con cáncer primario de hígado con tamaño medio del tumor de 2,9 cm. El estudio mostró un éxito técnico de 97.1% (1276/1363). Las tasas de supervivencia general a 1, 3 y 5 años fueron del 91,2%, 72,5% y 59,8%, respectivamente. Este resultado de supervivencia a 5 años es comparable al de la resección quirúrgica. Además, el estudio demostró una tasa de progresión tumoral local de 5.9% (78/1363) con un tiempo de seguimiento promedio de 17.3 meses (rango 3-68.9 meses), que fue

considerablemente mejor que los resultados señalados por Kim et al.²⁵, quienes evaluaron la RFA de 1502 CHC en estadio temprano con una tasa de progresión tumoral local observada del 19,4%.

Takami et al.⁴¹ compararon MWA con resección hepática y no demostraron diferencias en la supervivencia general, la supervivencia sin enfermedad o las tasas de recurrencia local en pacientes con menos de 3 lesiones, cada una de menos de 3 cm. Shi et al.⁴² también concluyeron que para el CHC solitario menor de 3 cm, la efectividad de la MWA fue la misma que la resección quirúrgica.

Un estudio realizado por Shibata et al.⁴³ comparó la supervivencia entre la resección quirúrgica y la MWA en metástasis hepática de cáncer colorrectal. Las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años y los tiempos de supervivencia promedio fueron del 71%, 57%, 14% y 27 meses, respectivamente, en el grupo de microondas, mientras que fueron del 69%, 56%, 23% y 25 meses, respectivamente, en el grupo de hepatectomía.

Ai-Xue Sun et al.⁴⁴ revisaron retrospectivamente 182 pacientes con un solo CHC de tamaño mediano, que se sometieron a MWA percutánea. La efectividad de la técnica fue del 93%. La tasa de complicaciones principales, incluido el absceso hepático en 4 pacientes, fue del 2,7% uno de ellos falleció por septicemia (tasa de mortalidad a 30 días del 0,5%) y se observó hemorragia abdominal en el lugar de la punción en un paciente. Las tasas acumuladas de supervivencia libre de recidiva y supervivencia general (SG) a 1, 2 y 3 años fueron 51%, 36%, 27% y 89%, 74%, 60%, respectivamente.

Medhat E. et al.⁴⁵ evaluaron la MWA guiada en CHC grandes (5–7 cm) en 26 pacientes. De acuerdo con el tamaño de la lesión, se realizaron múltiples inserciones de aguja en una o dos sesiones, lo que resultó en una ablación completa en aproximadamente el 73% de los casos. La progresión del tumor local fue del 19,2% con una supervivencia media de 21,5 meses. No se registraron complicaciones mayores ni muertes relacionadas con el procedimiento.

En Estados Unidos, un gran ensayo multicéntrico⁴⁶ con 455 pacientes con cáncer de hígado primario y secundario demostró una tasa de efectividad de la técnica del 97,0% (839/865) y una tasa de progresión tumoral local (LTP) general del 6,0%. En ese estudio, la ablación de MW se usó para tratar 139 CHC y la tasa de LTP fue del 10,1%

para CHC específicamente. El tamaño del tumor mayor de 3 cm fue un predictor significativo para la disminución de la supervivencia sin recidiva.

De acuerdo con las pautas de BCLC, un solo CHC de menos de 5 cm de diámetro o tres CHC que tengan menos de 3 cm de diámetro debe tratarse con intención curativa, utilizando una técnica ablativa siempre que no haya metástasis extrahepáticas o invasión de la vena porta. Para los CHC que cumplen con estos criterios, la efectividad de la técnica primaria es alta (93-99%) y las tasas de LTP son bajas (5.2-10.2%)²⁰.

La reciente introducción de dispositivos de ablación por microondas de alta potencia y estrategias de múltiples antenas han permitido tratar tumores de más de 3 cm o aquellos que quedan fuera de los criterios de etapa temprana de BCLC. Por ejemplo, un estudio reciente⁴⁷ en un solo centro de 75 pacientes tratados con un sistema de ablación por microondas de múltiples antenas de alta potencia enfriado por gas mostró una efectividad de la técnica primaria de 93.7% en tumores de 4 cm o menos, y 75% en tumores mayores de 4 cm, con solo complicaciones menores. Las tasas de progresión tumoral local reportadas son más altas para tumores de más de 3 cm, mientras que las tasas de supervivencia general han sido comparables entre los dos grupos⁴⁷.

La respuesta terapéutica de MWA en CHC en 53 pacientes se evaluó y comparó en un estudio retrospectivo⁴⁸. El control local completo del tumor se documentó en el 84,4% de las lesiones tratadas con RFA y en el 88,9% de las lesiones tratadas con MWA. Sin embargo, en ambos grupos se logró éxito técnico en lesiones <2cm. Las tasas de recurrencia a los 3, 6, 9 y 12 meses fueron de 6.3%, 3.1%, 3.1% y 3.1% en RFA vs. 0%, 5.6%, 2.8% y 2.8% en MWA, respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) a 1, 2 y 3 años fueron de 96.9%, 93.8% y 90.6%, respectivamente, para pacientes tratados con RFA y de 97.2%, 94.5% y 91.7%, respectivamente, para pacientes tratados con MWA.

En un estudio retrospectivo, Zhang et al.⁴⁹ compararon la eficacia terapéutica de la RFA percutánea con la MWA en 155 pacientes con CHC $\leq$ 5 cm. El éxito técnico se logró en 83.4% para RFA en comparación con 86.7% para MWA. Además, no hubo diferencias significativas en la supervivencia general de 1, 3 y 5 años y en las tasas de

supervivencia sin enfermedad de 1, 3 y 5 años entre los grupos de RFA y MWA. Incluso en CHC relativamente grandes, se puede lograr el éxito técnico.

Dong et al.⁵⁰ evaluaron retrospectivamente la seguridad y la eficacia de la RFA frente a la MWA para el tratamiento del CHC localizado y no encontraron diferencias significativas entre la RFA y la MWA. En general, la tasa de éxito técnico para MWA de CHC osciló entre 86,7 y 95%. Se han descrito tasas de supervivencia libres de progresión de hasta el 91,7% para las lesiones pequeñas tratadas con MWA. La supervivencia a 1, 3 y 5 años después de MWA osciló entre 89-94%, 54-74% y 43-60% respectivamente.

Ablación por microondas (MWA)

Indicación:

- BCLC etapa 0 (lesión única ≤ 2 cm, Child-Pugh A, PSO 0)
- ≤ 3 nódulos < 3 cm paciente complicado (hipertensión portal, cirrosis o bilirrubina $\uparrow$)
- ≤ 3 nódulos > 3 cm, si cirugía CI

Contraindicaciones:

- Tumor $> 70\%$ del volumen hepático,
- Alta carga tumoral extrahepática
- Ascitis masiva, encefalopatía hepática
- Coagulopatía severa
- Lesiones inflamatorias e infecciosas agudas o activas en otros órganos

4.4.7. Complicaciones y efectos adversos

Las consecuencias no deseadas del procedimiento de ablación que comúnmente ocurren incluyen dolor, síndrome de postablación (PAS), derrames pleurales asintomáticos y acumulación mínima de líquido o sangre perihepática (o renal) asintomática. El PAS es una condición transitoria, usualmente autolimitada con febrícula $\leq 37,8$, náuseas, vómitos y dolor residual de la zona tratada. Su duración depende del volumen del tumor, el volumen de necrosis producida y el estado general

del paciente. Si se extirpan áreas relativamente grandes del hígado, el síndrome puede persistir durante 2 a 3 semanas. Después de la ablación de tumores pequeños, es poco probable que los pacientes experimenten PAS. En casi todos los casos de PAS, el tratamiento sintomático con medicación antipirética es suficiente. También puede ocurrir derrame pleural. Las complicaciones más graves son el daño a los conductos biliares, sangrado severo, infección de la cavidad de ablación que puede conducir a absceso hepático, la perforación del colon y la siembra de células tumorales⁵¹.

En el hígado la ablación por microondas tiene un perfil de seguridad similar al de la ablación por RFA.⁵² Dos grandes estudios retrospectivos de ablación con MW en Italia³⁹ y China⁵³ mostraron tasas de complicaciones de 2,6% y 2,9%, respectivamente. Las complicaciones mayores incluyen lesión del conducto biliar, hemorragia, absceso hepático, perforación del colon, quemaduras en la piel y siembra de tumores. La fiebre baja y el malestar posterior al procedimiento son síndromes comunes inmediatamente después de la ablación.⁵⁴ Con los mecanismos de enfriamiento del eje se ha reducido sustancialmente el riesgo de quemaduras anatómicas inadvertidas a lo largo de la pista de la sonda. En un estudio, tras la introducción de antenas enfriadas por agua la tasa de complicaciones disminuyó de 3.9% a 1.6%⁵². Las mejoras en el enfriamiento del eje, ya sea con agua o gas, continuarán minimizando las tasas de complicaciones⁵⁵.

La perforación intestinal es una complicación poco frecuente, pero potencialmente catastrófica, que puede resultar de un daño térmico no intencional en el intestino cerca del tumor objetivo. Los estudios retrospectivos con ablación de MW muestran una incidencia que varía entre 0,1 y 0,7%⁵². Los factores de riesgo para la perforación intestinal por daño térmico incluyen cirugía abdominal previa o colecistitis crónica que conduce a adherencias fibróticas entre el intestino y el hígado.

El aumento de la experiencia con la ablación de MW y la utilización de la hidrodissección o el abordaje laparoscópico pueden eliminar virtualmente estas complicaciones.

Las lesiones vasculares también siguen preocupando por las altas tasas de calentamiento asociadas con la ablación de MW⁵⁶. Se debe considerar el riesgo entre el tratamiento agresivo para lograr un margen ablativo adecuado y reducir las tasas de

progresión del tumor local, al tiempo que minimizar el riesgo de infartos hepáticos o hematomas intrahepáticos. La mayoría del daño vascular resulta en trombosis asintomática en la vasculatura hepática más pequeña³⁹. La permeabilidad de los vasos durante la ablación por microondas está probablemente relacionada con una combinación de flujo de vasos sanguíneos, tamaño de los vasos y la cantidad de energía depositada en el tejido. Los estudios in vivo han demostrado que es probable que los vasos menores de 3 mm de diámetro abarcados por la zona de ablación se trombosan durante la ablación de MW⁵⁷. Otros estudios preclínicos sugieren que las arterias hepáticas, que sirven como principal suministro de sangre al CHC, tienen menos probabilidades de trombosis debido a sus estados de alto flujo⁵⁸.

Con todo lo comentado en este apartado podemos concluir que las técnicas de ablación térmica (RFA y MWA) actualmente están aceptadas como tratamiento de primera línea para el CHC muy temprano, el CHC inoperable y las metástasis hepáticas oligonodulares (especialmente ≤ 3 cm). Además, la MWA es una buena opción de tratamiento también en tumores hepáticos inoperables⁵.

4.5 CRIOABLACIÓN

La crioablación es una técnica que conduce a la muerte celular mediante la aplicación de temperaturas de menos de -20°C . Los dispositivos actuales hacen circular gas argón a alta presión a través de la crio-sonda hacia una cámara de expansión en la punta de la aguja. El efecto resultante de Joule-Thomson permite que la sonda alcance temperaturas tan bajas como -160°C . Con gas helio se realiza el proceso de descongelación. La aplicación de al menos 2 ciclos de congelación y descongelación conduce a la formación de cristales de hielo intra y extracelulares, deshidratación, cambio de presión osmótica, daño de la membrana celular y de orgánulos y, en última instancia, muerte celular⁵⁹.

4.5.1 Indicaciones

La bola de hielo en desarrollo es fácil de visualizar con TC o RM y ésta es la mayor ventaja sobre RFA y MWA. El borde bien delineado de la bola de hielo corresponde a la isoterma de cero grados. La crioablación se ha asociado con menos dolor durante el procedimiento y después del mismo en comparación con otras técnicas de ablación

térmica⁶⁰. La crioablación también está sujeta a los efectos del disipador de calor de los vasos sanguíneos, pero algunos autores sugieren que esto no es tan importante como en RFA⁶¹.

Las limitaciones de la tecnología crioablativa incluyen un mayor tiempo de procedimiento debido al mayor número de inserciones de la sonda y los tiempos de ablación más largos (un ciclo típico de congelación-descongelación-congelación-descongelación dura entre 30 y 40 minutos).

Otra preocupación es el riesgo de "crio-shock", un fenómeno que conduce a un fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada después de la crioterapia.⁶² Este efecto es probablemente una respuesta inmunológica sistémica a la liberación de productos celulares necróticos y antígenos al torrente sanguíneo⁶³.

Así las cosas, muchos autores recomiendan la crioablación antes que la RFA y MWA para masas adyacentes a estructuras críticas como el diafragma⁶⁴, vasos sanguíneos principales⁶⁵, y vesícula biliar⁶².

4.5.2 Resultados

Chen et al.⁶⁶ realizaron crioablación en 40 pacientes con CHC primario no resecable y en 26 pacientes con recidivas de CHC. La tasa global de complicaciones fue del 12,1%. Los pacientes con CHC no resecable tuvieron tasas de supervivencia general a 1 y 3 años de 81,4% y 60,3%, mientras que la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años fue de 67,6% y 20,8%, respectivamente. Los pacientes con recidiva de CHC tuvieron tasas de supervivencia general a 1 y 3 años de 70,2% y 28,8%, mientras que las tasas de supervivencia sin enfermedad a 1 y 3 años fueron de 53,8% y 7,7%, respectivamente⁶⁶.

Un ensayo controlado aleatorio que incluyó 180 pacientes en cada grupo comparó la crioablación con la RFA y demostró una progresión tumoral local significativamente más baja para la crioablación que la RFA (las tasas de progresión local del tumor a 1, 2 y 3 años fueron del 3%, 7% y 7% para la crioablación y 9 %, 11% y 11% para la RFA, respectivamente). Sin embargo, la supervivencia fue similar al cabo de 1, 3 y 5 años (89%, 54% y 35% en el grupo de crioablación y 84%, 50% y 34% en el grupo de RFA)⁶⁷.

De manera similar, Ei et al.⁶¹ demostraron un control local significativamente mejor con crioablación para el tratamiento de CHC primarios de menos de 2 cm en comparación con RFA y MWA.

A pesar de estos resultados prometedores, la crioablación es menos popular que la RFA y la MWA para la ablación hepática, lo que probablemente se deba al costo, al mayor tiempo del procedimiento, a la trombocitopenia post-procedimiento relativamente común que requiere observación durante la noche y, a veces, la transfusión de plaquetas, y al aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas⁶⁸.

Crioablación

Indicación:

- masas adyacentes a estructuras críticas (diafragma, vasos sanguíneos principales, vesícula biliar)
- nódulo único > 3 cm y < 7 cm

Contraindicaciones:

- Coagulopatía severa
- Invasión portal

4.6 EMBOLIZACIÓN DEL LECHO VASCULAR

Todas las terapias intraarteriales para el CHC se basan en el hecho de que mientras el tumor sólo recibe riego de la arteria hepática, el hígado se beneficia de un suministro de sangre dual (arteria hepática y vena porta). Por lo tanto, al ocluir la arteria o arterias de alimentación, se puede lograr la isquemia tumoral completa sin dañar el parénquima hepático vecino.

Las terapias transarteriales principales son la embolización transarterial con microesferas (TAE), la quimioembolización transarterial (TACE) con microesferas liberadoras de fármaco (DEB) cargadas con quimioterapia o lipiodol, y la radioembolización transarterial con microesferas cargadas de Yttrium 90 (TARE)⁹.

4.6.1. Antecedentes históricos de la embolización arterial

En 1954 Breedis y Young⁶⁹ demostraron que el suministro de sangre dominante a tumores hepáticos primarios y metastáticos derivaba de la arteria hepática mientras que el sistema venoso portal proporcionaba suministro de sangre trófica al parénquima hepático normal. En 1972, basándose en ese trabajo, un cirujano de Malasia informó sobre la "desarterialización completa" como tratamiento para 24 pacientes con CHC⁷⁰. Aunque la biopsia de seguimiento demostró una necrosis extensa del tumor, más de la mitad de los pacientes murieron dentro de los 6 meses.

McDermott et al.⁷¹ informaron sobre un procedimiento similar en 1979 y, a pesar de los resultados beneficiosos en 3 de los 5 pacientes, se desarrollaron colaterales extensas después de la operación que reabastecieron los tumores.

En 1981, Charles Dotter propuso usar un "catéter como bisturí" ⁷², y Chuang y Wallace⁷³ describieron resultados alentadores embolizando una variedad de tumores hepáticos con espuma-gel y espirales. Vieron la necesidad de hallar agentes embólicos más pequeños y más permanentes para causar una oclusión más periférica y sostenida, centrada en la importancia de mejorar la isquemia. No había tales agentes en ese momento y comenzaron a "agregar" algo a la mezcla embólica en un esfuerzo por mejorar los resultados.

En 1987, Sasaki et al.⁷⁴ publicaron la primera serie de pacientes con recidiva de CHC tratados con quimioembolización transarterial.

Posteriormente, aparecieron muchos artículos que describían los resultados de múltiples métodos de quimioembolización hepática de cosecha propia, ninguno que documentara una ventaja de supervivencia como resultado del tratamiento. Eso cambió en 2002 cuando se documentaron los resultados de los ensayos aleatorios en Asia y Europa que proporcionaban pruebas de mayor supervivencia para los pacientes tratados con quimioembolización.

4.6.2. Complicaciones de la embolización arterial

Las complicaciones comunes a todas las terapias de embolización incluyen embolización no deseada, insuficiencia hepática, lesión vascular y síndrome de

postembolización. El síndrome de postembolización consiste en dolor, fiebre, náuseas o una combinación de estos síntomas que pueden durar varios días. Ocurre en la mayoría de los pacientes sometidos a TAE o TACE. El dolor prolongado puede sugerir una embolización no deseada al páncreas, lo que resulta en pancreatitis, o en la vesícula biliar o en el tracto gastrointestinal superior, lo que resulta en colecistitis o ulceración gástrica o duodenal. La TACE se asocia con poca frecuencia a depresión de médula ósea y alopecia. La TARE puede dar lugar a insuficiencia hepática inducida por radiación en hasta en el 2% de los casos y ulceración gastrointestinal en el 3% de los pacientes⁷⁵. Con frecuencia variable, cada terapia intraarterial se asocia con esclerosis y oclusión arterial, lo que puede dificultar la intervención futura⁷⁶. La oclusión arterial se observa con menos frecuencia después de la TAE que después de la TACE y la DEB-TACE, pero puede ocurrir con cualquier técnica de embolización⁷⁷.

4.7 EMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TAE)

En la TAE, se utilizan pequeñas partículas (microesferas) que se vehiculizan a través de la arteria nutricia del tumor para que embolicen en los capilares del tumor y causen necrosis isquémica del mismo¹⁰.

4.7.1. Indicaciones

El costo, la facilidad de uso y el perfil de toxicidad, incluidos los efectos sistémicos, la toxicidad hepática y la oclusión posterior del vaso, deben considerarse al elegir la técnica⁹.

4.7.2. Resultados

El desarrollo de la tecnología DEB proporcionó la plataforma ideal para un ensayo controlado aleatorio diseñado para tratar pacientes con CHC de modo que la única variable fuera si la microesfera estaba cargada con doxorubicina o no.

En 2009, Malagari et al.⁷⁸ publicaron un ensayo multicéntrico aleatorizado (nivel 1) en el que se compararon pacientes tratados con DEB-TACE cargado con doxorubicina en comparación con la microesfera descargada. Los pacientes fueron tratados con embolizaciones de 100 a 300 o de 300 a 500 micrones y en algunos casos las microesferas se mezclaron. Describieron una mejoría significativa en la respuesta

general a los 9 meses en el grupo de DEB (42.4 semanas en comparación con 36.2 semanas), pero ninguna diferencia en la SG.

En 2016, Brown et al.⁷⁹ mostraron los resultados de un ensayo controlado aleatorio de un solo centro (evidencia de nivel 1). Este ensayo comparó el resultado de la embolización con microesferas solas con la quimioembolización con microesferas liberadoras de doxorubicina. No encontraron diferencias en la respuesta en ningún momento, toxicidad, supervivencia libre de progresión o SG. Cuando se analizaron por separado, tampoco hubo diferencia en ninguna de estas medidas en los pacientes tratados.

Esto apoya la suposición de Chuang y Wallace⁷³ de que la isquemia es el principal efector de la respuesta después de una embolización de la arteria hepática. Las partículas más pequeñas que pueden causar isquemia tumoral de manera más eficiente y efectiva deben usarse para obtener los mejores resultados, haciendo innecesaria la adición de un agente quimioterápico. También parece haber una menor incidencia de oclusión del vaso después de la embolización cuando no se usa quimioterapia⁷⁷.

Dado el perfil de seguridad, la progresión y la supervivencia comparables, la embolización con microesferas no cargadas debe seguir considerándose como una opción terapéutica razonable y una alternativa a la embolización con microesferas cargadas con doxorubicina⁹.

Hasta la fecha, ningún estudio ha mostrado una diferencia concluyente en la supervivencia general entre TACE, TAE y radioembolización¹⁰. El estudio retrospectivo más grande de TAE incluyó 322 pacientes con y sin enfermedad extrahepática limitada y trombosis de la vena porta (criterios de inclusión más amplios que cualquiera de los ensayos aleatorizados) y tuvo una supervivencia general de 21 meses⁸⁰.

Los resultados de un estudio publicado en 2016⁷⁹ desafiaron el beneficio de agregar quimioterapia a la embolización. En un ensayo prospectivo aleatorizado que incluyó 101 pacientes con CHC inoperable, los autores compararon DEB-TACE y embolización blanda con perlas descargadas y no encontraron diferencias en el tiempo hasta la progresión, la supervivencia sin progresión o la supervivencia general entre los grupos.

El tiempo medio de supervivencia fue de 20,8 meses en el grupo de DEB-TACE y de 19,6 meses en el de TAE.

En otro estudio publicado en 2017⁸¹ comparan la efectividad de las distintas técnicas de embolización estudiando a 5.763 pacientes con función hepática preservada y CHC no resecable (etapa intermedia a avanzada). Todas las estrategias de embolización lograron una supervivencia significativa sobre el tratamiento de control. Sin embargo, TACE, DEB-TACE, TARE y los agentes sistémicos adyuvantes no confirieron ningún beneficio de supervivencia sobre el TAE blando solo. TACE combinado con radiación externa o ablación hepática logró la mejor supervivencia del paciente (SUCRA 86% y 96%, respectivamente). La supervivencia media estimada fue de 13.9 meses en el control, 18.1 meses en TACE, 20.6 meses con DEB-TACE, 20.8 meses con TAE blanda, 30.1 meses en TACE más radioterapia externa y 33.3 meses en TACE más ablación hepática. TARE fue el tratamiento más seguro (SUCRA 77%), sin embargo, todas las terapias examinadas se asociaron con un riesgo significativamente mayor de toxicidad sobre el control. TACE, DEB-TACE, TARE y los agentes sistémicos adyuvantes no mejoraron la respuesta objetiva sobre la embolización blanda. Hubo diversidad clínica entre los ensayos controlados aleatorios, pero la heterogeneidad estadística fue baja.

La embolización química y radioeléctrica para el carcinoma hepatocelular no resecable puede mejorar la respuesta objetiva del tumor y la supervivencia del paciente, pero no es más efectiva que la embolización de partículas blandas. La quimioembolización combinada con radioterapia externa o ablación local puede mejorar significativamente la respuesta del tumor y las tasas de supervivencia del paciente con respecto a las monoterapias de embolización. La calidad de la evidencia sigue siendo en su mayoría baja a moderada debido a la diversidad clínica⁸¹.

Embolización transarterial (TAE)

Indicación: pacientes BCLC-B

Contraindicaciones:

- Invasión portal

- Trombosis portal
- Ocupación > 50% volumen hepático
- Insuficiencia hepática

4.8. QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE)

En TACE, coincidiendo con el suministro de material embólico se administra un agente quimioterapéutico. El suministro intraarterial directo aumenta la concentración de fármaco dentro del tumor. Más allá de los efectos antitumorales independientes de la quimioterapia y la embolización, existen varias ventajas teóricas para su administración simultánea. Al reducir/anular el flujo sanguíneo intratumoral, la embolización prolonga el tiempo de permanencia de la quimioterapia dentro del tumor, lo que facilita la localización del objetivo y minimiza aún más la dosis sistémica. Los datos preclínicos también sugieren que la embolización, al disminuir la presión del líquido intersticial, mejora la penetración intratumoral de los agentes quimioterapéuticos⁸².

La TACE se puede segregar en 2 enfoques técnicos: cTACE y DEB-TACE⁹:

- La cTACE se parece más a las técnicas utilizadas en los ensayos clínicos históricos que demostraron un aumento de supervivencia con TACE⁸⁰ y sigue siendo el método más popular de TACE a nivel mundial. En cTACE, un quimioterapéutico soluble en agua (típicamente doxorubicina) se emulsiona en aceite etiodizado (Lipiodol) y se inyecta intraarterialmente seguido de embolización de partículas (esponja de gelatina, partículas de alcohol polivinílico o microesferas calibradas). Algunos proveedores agregan las partículas de embolización a la emulsión quimioterapéutica de lipiodol y se inyectan juntas. La embolización de partículas adyuvantes disminuye el flujo hacia adelante y evita el lavado de la emulsión quimioterapéutica-lipiodol del territorio embolizado. El lipiodol sirve para múltiples propósitos en el cóctel:
 - 1) como un compuesto yodado, se puede visualizar fácilmente mediante fluoroscopia

- 2) como un aceite, emulsiona el agente quimioterapéutico y sirve como vehículo para la administración de fármacos
- 3) como un fluido viscoso, puede funcionar como un agente microembólico en sí mismo⁹.

La citotoxicidad y la isquemia tisular resultantes inducen necrosis tumoral.

- Más recientemente se ha introducido un sistema de administración libre de lipiodol que utiliza perlas liberadoras de fármacos cargadas con doxorubicina, DEB-TACE, que administra quimioterapia al tumor de una manera más controlada y sostenida. En comparación con el TACE convencional, el DEB-TACE se tolera mejor en gran parte debido a las bajas concentraciones sistémicas de doxorubicina. Sin embargo, en dos ensayos controlados aleatorios, no ha habido diferencias entre TACE convencional y DEB-TACE ni en la progresión del tumor ni en la supervivencia²⁹.

El concepto de DEB-TACE se basa en el principio de que la liberación sostenida de un medicamento durante un período prolongado es más eficaz que las dosis en bolo; este "efecto reservorio" permite una difusión más profunda del fármaco más allá del espacio perivascular y hacia el tumor. Además, al unir los quimioterapéuticos con microesferas calibradas de tamaño reproducible, la ejecución de TACE se puede estandarizar para facilitar la interpretación de los resultados en pacientes e instituciones con menor preocupación por sesgos basados en la variabilidad técnica⁹.

4.8.1 Indicaciones

Desde principios de la década de 2000, TACE se ha convertido en el tratamiento estándar para pacientes con CHC en estadio intermedio, con un aumento de supervivencia comprobado. Casi la mitad de los pacientes con CHC se someten a TACE durante el curso de la enfermedad⁸³.

El tratamiento eficaz del CHC generalmente requiere la administración de más de un ciclo de TACE⁸⁴. Se pueden administrar tratamientos múltiples a intervalos de tiempo fijos o bajo demanda de acuerdo con la respuesta al tratamiento después de cada ciclo TACE⁸⁵.

El tratamiento de TACE generalmente se repite a menos que no haya respuesta después de dos ciclos, que se produzca progresión significativa, incluida la invasión vascular, la diseminación extrahepática o el crecimiento de una lesión nueva, o el deterioro de la función hepática, todo lo cual desaconsejaría el retratamiento. La decisión de interrumpir el tratamiento con TACE podría guiarse por sistemas de calificación, como la Evaluación de retratamiento con TACE (ART), que incorpora la respuesta radiológica, la puntuación de Child-Pugh y el nivel de AST para identificar a los pacientes con menos probabilidades de beneficiarse de procedimientos de TACE⁸⁶.

Sin embargo, los ciclos repetidos de TACE pueden aumentar la tasa de complicaciones y efectos secundarios, particularmente cuando se realizan a intervalos regulares. Por lo tanto, la realización de TACE a demanda en caso de respuesta incompleta al TACE anterior o aparición de recidiva, se ha convertido en el modelo a seguir.

En resumen, TACE sigue siendo el tratamiento de primera línea recomendado en la etapa intermedia de CHC. Sin embargo, en pacientes sin resultados tras TACE o contraindicaciones para TACE, se recurre a la siguiente opción de tratamiento más adecuada. En la práctica clínica los datos indican que el uso excesivo de TACE en la mayoría de los pacientes suele conducir a un deterioro de la función hepática y excluye a los pacientes de la terapia sistémica y de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución al volver a tratar a los pacientes con TACE y se debe realizar un cambio a la terapia sistémica cuando sea apropiado⁸⁷.

4.8.2. Contraindicaciones

Las contraindicaciones de TACE están bien definidas y afectan a una gran proporción de pacientes. Las contraindicaciones absolutas son: cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B, puntuación >8), trombosis de la vena porta, crecimiento extenso de CHC en ambos lóbulos del hígado e insuficiencia renal (creatinina >2 mg / dl o aclaramiento de creatinina < 30 ml / min). Un tumor de tamaño >10 cm, várices esofágicas con alto riesgo de sangrado, oclusión del conducto biliar o papila incompetente (debido a una endoprótesis o cirugía) y comorbilidades severas son contraindicaciones relativas⁸⁸. Además, dado que no todos los pacientes adecuados para el TACE se beneficiarán del

tratamiento, la selección del paciente es muy importante cuando se considera TACE, y se aplica no solo al primer tratamiento sino a cada sesión posterior de TACE.

Se han desarrollado puntuaciones para la estratificación de los pacientes: la puntuación pronóstica de la embolización arterial (HAP) del tumor (que integra los niveles de albúmina, bilirrubina y AFP, así como el tamaño del tumor) generalmente predice los resultados de los pacientes que reciben el TACE⁸⁹.

Los ciclos repetidos de TACE pueden aumentar la eficacia. El criterio clave para continuar el tratamiento con TACE es la respuesta al TACE anterior. Históricamente, los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) miden el diámetro del tumor⁹⁰. Sin embargo, éste no es el mejor marcador para evaluar la respuesta a TACE, porque la necrosis tumoral inducida por TACE no se sigue necesariamente de una reducción del diámetro⁹¹. Por lo tanto, el RECIST modificado, que considera la necrosis tumoral, como lo indica la ausencia de un agente de contraste dentro del tumor en la fase arterial de las técnicas de imagen con contraste, es el gold standard para la evaluación de la respuesta a los tratamientos locorregionales⁹². La respuesta a la TACE a menudo se define como parcial o completa, mientras que la falla de la TACE se define como una enfermedad estable o progresiva (una desviación importante de la convención general en oncología)⁹³.

Identificar el momento adecuado para suspender la TACE es un desafío; un paciente que inicialmente ha respondido bien a TACE puede volver a hacerlo cuando la enfermedad progresa durante un intervalo sin tratamiento. Por lo tanto, se ha introducido la distinción entre progresión tratable y no tratable después de TACE. La interrupción de TACE se recomienda si el paciente no responde a dos sesiones TACE consecutivas (progresión intratable) o desarrolla contraindicaciones⁹⁴.

Los pacientes con CHC en etapa temprana, como se define en la clasificación BCLC A, son pacientes con tumores solitarios o paucifocales y función hepática preservada. Son candidatos para intervenciones potencialmente curativas que incluyen ablación térmica, resección quirúrgica y trasplante. Considerando estrictamente las pautas, TACE no es una terapia recomendada para pacientes en esta categoría. Sin embargo, en la práctica moderna, con frecuencia se realiza la TACE en pacientes con CHC en

etapa temprana; por lo general, éstos son pacientes cuyos tumores no son susceptibles de ablación/resección quirúrgica y no son candidatos a trasplante debido a comorbilidades, o son pacientes en la lista de espera de trasplante que requieren terapia de transición para mantener la candidatura al trasplante⁹.

Los pacientes con tumores de localización central o de más de 3 cm pueden no ser candidatos adecuados para la ablación debido a la posibilidad de lesiones en los conductos biliares centrales o las limitaciones de tamaño de la zona de ablación de la tecnología actual, respectivamente. Para estos pacientes, TACE representa una opción de tratamiento eficaz. La eficacia relativa de TACE, la ablación térmica y la resección quirúrgica para lesiones solitarias de CHC que miden 3 cm o menos se comparó recientemente en un estudio retrospectivo⁹⁵. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes sometidos a TACE (81%) no fue significativamente diferente de aquellos pacientes que se sometieron a resección quirúrgica o ablación térmica. Dados los avances tecnológicos recientes que permiten la cateterización superselectiva de arterias subsegmentarias que irrigan lesiones tumorales durante la TACE, no es descabellado considerar la TACE como una terapia localmente curativa en pacientes seleccionados.

El trasplante de hígado se considera la única terapia verdaderamente curativa para los pacientes con CHC. Sin embargo, la escasez de disponibilidad de órganos ha conducido a tiempos de espera de trasplante prolongados. Para mantener la candidatura al trasplante, la mayoría de los pacientes se someten a algún tipo de terapia locorregional, típicamente ablación térmica o TACE, para erradicar localmente los tumores y prevenir el crecimiento tumoral por encima de los umbrales de los criterios de trasplante. Algunos centros prefieren TACE sobre la ablación térmica para los candidatos a trasplante, dado el pequeño riesgo de siembra tumoral asociada con las intervenciones percutáneas. Además, la respuesta tumoral a TACE se ha propuesto como un biomarcador para la biología tumoral: los tumores que no demuestran una respuesta completa al procedimiento inicial de TACE pueden ser más agresivos biológicamente, una asociación que puede afectar el riesgo de recurrencia después del trasplante⁹⁶.

4.8.3 Resultados

Varios ensayos han investigado la eficacia de cTACE versus DEB-TACE. Un estudio de fase II denominado PRECISION V⁹⁷ no pudo encontrar tasas de respuesta completa más altas en el grupo DEB-TACE. Sin embargo, los análisis de subgrupos mostraron una mejora significativa en las tasas de respuesta con DEB-TACE en pacientes con puntuación B de Child-Pugh y en pacientes con enfermedad bilobar. Además, las toxicidades sistémicas de la doxorubicina, incluida la disfunción cardiovascular y la alopecia, así como la toxicidad hepática, fueron menores en el grupo DEB-TACE⁹⁸.

Sacco et al.⁹⁹ realizaron un ensayo prospectivo de 60 pacientes aleatorizados a DEB-TACE o cTACE; este estudio no encontró una diferencia significativa en progresión o supervivencia entre las 2 técnicas.

Un metanálisis de los datos prospectivos y retrospectivos existentes sugiere que el cociente de probabilidades agrupadas para la supervivencia a los 2 años favorece a DEB-TACE, con tasas similares de eventos adversos para los dos grupos¹⁰⁰. No obstante, ninguna de las dos técnicas ha demostrado de manera concluyente superioridad sobre la otra, y la selección de la metodología TACE es mejor dejarla a la discreción del intervencionista⁹.

El tratamiento del CHC con TACE se debe en gran parte a dos ensayos clínicos aleatorios que demostraron una mejora de la supervivencia general después de la TACE en pacientes que no son susceptibles a las opciones curativas^{101,102}. En el primer ensayo, Lo et al.¹⁰¹ demostraron mayor supervivencia en pacientes asignados al azar a TACE utilizando una emulsión de cisplatino mezclado en lipiodol y partículas embólicas de esponja de gelatina en comparación con pacientes asignados al azar al mejor cuidado de soporte (HR = 0,50; IC del 95%: 0,3-0,81). En el segundo ensayo, Llovet et al.⁸⁰ informaron una mayor supervivencia en pacientes sometidos a TACE con una emulsión de doxorubicina-lipiodol con partículas embólicas de esponja de gelatina en comparación con la atención de apoyo (HR = 0,47; IC del 95%: 0,25–0,91).

Los hallazgos de estos dos ensayos han sido cuestionados por una revisión Cochrane que concluye que no hay evidencia suficiente para respaldar la indicación de TACE en pacientes con CHC no resecable. La discrepancia en los resultados de los estudios

subraya la gran variabilidad en los protocolos de administración de TACE entre las diferentes instituciones, el número de tratamientos administrados y el momento en que se realiza el seguimiento de las imágenes. Sin embargo, la TACE ha sido aceptada como tratamiento de elección por la mayoría de instituciones para tratar el CHC en estadio intermedio y es poco probable que se lleven a cabo futuros ensayos para comparar la TACE con la atención de apoyo²⁹.

Para complicar más las cosas, el uso de un agente quimioterapéutico ha sido cuestionado recientemente por un estudio que informa que no hay un efecto adicional de DEB-TACE en comparación con TAE solo⁷⁹.

La experiencia clínica demuestran que TACE es el método de elección para el tratamiento del estadio intermedio del CHC. Sin embargo, algunos autores consideran que el hecho de que se esté aplicando al 50-60% de los pacientes, puede sugerir una sobreutilización¹⁰².

Para los pacientes con BCLC B, TACE se considera el tratamiento estándar. Aunque se han evaluado múltiples intervenciones terapéuticas para pacientes con BCLC B, TACE es la única terapia que ha demostrado consistentemente un aumento de supervivencia¹⁰³. Como resultado, TACE ha sido respaldado por numerosas guías clínicas para pacientes con CHC de etapa intermedia^{2,104,105}. La experimentación con TACE para el CHC comenzó en la década de 1970, pero hubo que esperar hasta el 2002 para que se estableciera una base firme y basada en la evidencia para este procedimiento. En ese año, se publicaron 2 ensayos controlados^{80,101} que demostraron un beneficio de supervivencia para los pacientes sometidos a TACE frente a la mejor atención de apoyo. Es importante tener en cuenta que si bien TACE es el estándar de tratamiento para los tumores en estadio intermedio, la elección adecuada de pacientes para TACE es esencial. Dada la heterogeneidad en la carga tumoral, la función hepática y el estado clínico, no todos los pacientes que cumplen con los amplios criterios de inclusión de BCLC B se beneficiarán de este procedimiento. Los candidatos ideales para TACE tienen preservada la función hepática (típicamente Child-Pugh B7 o mejor), tienen tumores solitarios o paucifocales sin invasión vascular y conservan el estado funcional. Con criterios de selección tan estrictos, TACE ha logrado una supervivencia media de 48 meses en pacientes con CHC en estadio intermedio¹⁰⁶.

Sin embargo, un metanálisis reciente con criterios de inclusión menos restrictivos estableció la supervivencia media en 19 meses¹⁰⁷.

4.8.4. Tratamiento combinado de TACE y RFA o MWA

Dadas las limitaciones de la RFA para lograr una necrosis tumoral completa en lesiones grandes, se propuso la adición de quimio-embolización transarterial (TACE) a la RFA como medio para mejorar la respuesta al tratamiento. La TACE consiste en inyectar un agente quimioterapéutico en las ramas arteriales que alimentan el tumor, seguido de una embolización selectiva de estos vasos. La terapia de combinación ofrece varias ventajas potenciales sobre la RFA sola, incluida una zona de ablación más grande secundaria a una pérdida de calor reducida después de la embolización, una evaluación más precisa de los márgenes tumorales y un mejor control de las lesiones satélite²⁹.

Un meta-análisis de siete ensayos clínicos aleatorios demostró una mejor supervivencia general a los tres años con una combinación de RFA y TACE en comparación con la RFA sola [odds ratio (OR) = 2.27; IC del 95%: 1.57–3.27] sin un aumento en las complicaciones mayores (OR = 1.26; IC del 95%: 0.33–4.77)¹⁰⁸. Cuando se examinó de acuerdo con el tamaño del tumor, el beneficio de supervivencia general después de la terapia de combinación fue evidente en pacientes con CHC de más de 3 cm, pero no hubo diferencias en la supervivencia de pacientes con lesiones de menos de 3 cm. Sin embargo, una combinación de RFA y TACE no demostró un beneficio de supervivencia sobre la resección hepática¹⁰⁸.

Tanto la supervivencia general a 5 años como la supervivencia sin recurrencia a 5 años fueron peores después de TACE y RFA en comparación con la resección hepática en un ensayo clínico aleatorizado reciente (SG: 46% vs. 62%, P 0.01; RFS: 36% vs. 48 %, P = 0,03)¹⁰⁹. Además, varios estudios retrospectivos mostraron una supervivencia global equivalente entre los dos tratamientos para lesiones de CHC menores de 5cm; la supervivencia sin recurrencia fue equivalente o mejor después de la resección en estos estudios¹¹⁰⁻¹¹².

Comparando la MWA frente a quimioembolización transarterial (TACE) en CHC grandes, Abdelaziz et al.¹¹³ analizaron 64 pacientes. La MWA mostró tasas más altas de

ablación completa (75%) con menos sesiones y una menor incidencia de recidiva tumoral ($p=0,02$) con 13,7 meses de supervivencia.

Ginsburg M. et al¹¹⁴ compararon retrospectivamente 89 pacientes con CHC tratados con TACE asociada a RFA o MWA. El control tumoral local completo fue del 80,4% en pacientes tratados con TACE combinado con RFA y del 76,6% en TACE combinado con MWA. La media de la SLP tumoral y la SLP total fueron 20.8 meses y 9.3 meses para TACE combinados con RFA y 21.8 meses y 9.2 meses para TACE combinados con MWA, respectivamente. Además, la supervivencia global media fue de 23,3 meses en el grupo de RF y de 42,6 meses en el grupo de MWA.

Por último, un estudio prospectivo que incluyó 94 pacientes con CHC ≤ 7 cm, mostró que al añadir TACE a los pacientes tratados con RFA o MWA se mejoran significativamente los resultados¹¹⁵.

Quimioembolización transarterial (TACE)

Indicación: pacientes BCLC-B

Contraindicaciones:

- Invasión portal
- Trombosis portal
- Ocupación > 50% volumen hepático
- Insuficiencia hepática

4.9. RADIOEMBOLIZACIÓN (TARE)

La radioembolización, o TARE, es otra opción de tratamiento locorregional para pacientes con CHC en estadio intermedio. En este procedimiento, se inyectan de manera selectiva en las ramas arteriales que alimentan el CHC microesferas con itrio-90 (Y^{90}), un emisor de radiación de alta energía con una vida media corta (2,7 días) y penetrancia de tejido superficial. El efecto antitumoral se produce por la acción combinada de la microembolización de la microvasculatura tumoral y la emisión de radiación de alta energía¹¹⁶.

Y^{90} es un isótopo de beta-emisión puro con una vida media física de 64,2 horas. La emisión promedio es de 0.9367 MeV, con una penetración tisular media de 2,5 mm y una penetración máxima de 11 mm, que permite administrar altas dosis de radiación a tumores hepáticos con un mecanismo de "fuego cruzado" entre las microesferas Y^{90} , mientras que limita la dosis de radiación al parénquima hepático circundante. La dosis absorbida de microesferas Y^{90} en el hígado puede ser heterogénea, ya que depende de la hemodinámica y la densidad de los vasos intratumorales. Las microesferas inyectadas se implantan principalmente en las arteriolas terminales de los tumores, con un depósito preferencial en la periferia del tumor¹¹⁷.

Actúa como una forma de braquiterapia local. De hecho, a diferencia del TACE, el efecto terapéutico de la TARE se debe principalmente a la irradiación del tumor y, en menor grado, a la oclusión de sus vasos sanguíneos. El beneficio más obvio de TARE sobre TACE es que se puede aplicar en presencia de trombosis de la vena porta. Además, parece ser una alternativa efectiva a TACE para reducir CHC grandes, por lo que sirven como puente al trasplante⁸⁷.

4.9.1. Indicaciones

Las indicaciones clínicas actuales para la radioembolización de Y^{90} incluyen los siguientes pacientes¹¹⁸:

- CHC avanzado (BCLC C) debido a una TVP
- CHC intermedio (BCLC B) que son candidatos pobres para TACE debido al gran tamaño del tumor, enfermedad multifocal y edad avanzada
- no respondieron a TACE anterior
- no son elegibles para tratamientos potencialmente curativos como la ablación térmica, el trasplante o la cirugía, pero podrían ser elegibles tras una reducción del tamaño tumoral o la disminución de la enfermedad

En cambio, no se consideran buenos candidatos para la radioembolización Los pacientes que caen en alguna de las siguientes categorías:

- estado general malo (ECOG ≥ 2)
- clase C de ChildPugh

- nivel basal elevado de bilirrubina (>2 mg/dL)
- nivel elevado de alanina aminotransferasa
- tamaño tumoral > 70% del volumen hepático
- nódulos tumorales demasiado numerosos o con volumen tumoral > 50% del volumen hepático combinado con una albúmina <3 g/dL.

Se consideran contraindicaciones absolutas las siguientes:

- Derivaciones hepatopulmonares significativas con una dosis estimada de radiación a los pulmones de más de 30 Gy en un solo tratamiento o de más de 50 Gy en múltiples tratamientos
- incapacidad de prevenir la deposición de microesferas Y^{90} en el tracto gastrointestinal

Si se determina que el paciente es candidato para la radioembolización, se debe realizar un angiograma de 1 a 2 semanas antes del tratamiento para identificar los vasos de alimentación del tumor y las variantes anatómicas que pudieran existir. Además, utilizando albúmina marcada (^{99m}TC -MAA) se cuantifica la posible derivación a pulmón y a otras vísceras digestivas del material inoculado en las arterias nutricias del tumor. En ocasiones puede ser necesaria la embolización de colaterales viscerales extrahepáticas (arteria gastroduodenal, arteria gástrica derecha) para prevenir la radioembolización no deseada de las asas intestinales o del estómago¹¹⁹.

4.9.2. Resultados

Los primeros estudios que evaluaron el TARE mostraron resultados alentadores¹¹⁸. En una revisión retrospectiva de 103 pacientes con BCLC B, la respuesta del tumor según los criterios EASL fue similar después de TARE y TACE (71% vs. 66%, $P = 0,66$)¹²⁰. El tiempo de progresión fue más largo después de TARE (13.3 meses vs. 9.4 meses, $P = 0.05$); sin embargo, este beneficio no se tradujo en una mejoría en la supervivencia general (supervivencia media: 17,2 vs. 17,5 meses, $p = 0,42$).

Un metanálisis publicado en 2015 y que incluyó un total de 1499 pacientes concluyó que los pacientes tratados con TARE presentaron mejor supervivencia global, mayor supervivencia libre de progresión (periodo durante el cual la enfermedad no progresa

tras el tratamiento; SLP) y tiempo de hospitalización que los tratados con TACE¹²¹. Sin embargo, una año después, una revisión de Cochrane concluyó que los datos eran insuficientes para comparar la eficacia de TARE con otras formas de terapia¹²².

Salem et al.¹²³ publicaron en 2015 el primer ensayo controlado aleatorio prospectivo que comparó, en pacientes BCLC A y B, TARE frente a cTACE (considerado el estándar de tratamiento para el CHC intermedio). La supervivencia no fue significativamente diferente (18 meses para cTACE y 19 meses para TARE). Sin embargo, TARE condujo a un tiempo de progresión significativamente mayor que cTACE (26 meses frente a 6,8 meses)¹²³. Los autores llegaron a la conclusión de que la radioembolización con Y⁹⁰ proporciona un mejor control del tumor y podría reducir la imposibilidad de trasplante¹²³.

Con todo, más allá de la eficacia del tratamiento, hay varias ventajas en el tratamiento con TARE en comparación con TACE. La TARE se realiza generalmente en un entorno ambulatorio, mientras que TACE requiere hospitalización. A diferencia de TACE, el tratamiento repetido con TARE rara vez es necesario para lograr una respuesta. Además, TARE es típicamente mejor tolerado.

Así, ya en 2013, Salem et al.¹²⁴, realizaron un estudio prospectivo de 56 pacientes con CHC que se sometieron a TARE (29 pacientes) versus TACE (27 pacientes) en el que cuantificaron medidas de calidad de vida validadas. El estudio mostró que, aunque los pacientes que recibieron TARE tenían una mayor carga tumoral, tenían puntuaciones más altas de calidad de vida en comparación con los pacientes que recibieron TACE.

En otro estudio, los pacientes que recibieron TARE reportaron más fatiga, pero tuvieron menos fiebre y requirieron menos hospitalización que los pacientes tratados con TACE. Según este estudio, la TARE se tolera mejor que la TACE con una estancia hospitalaria más corta y síntomas de postembolización más leves¹²⁵.

Radioembolización transarterial (TARE)

Indicación:

- CHC avanzado (BCLC C) debido a una TVP
- CHC intermedio (BCLC B) no candidatos para TACE (gran tamaño del tumor, enfermedad

- multifocal y edad avanzada)
- Falta de respuesta a TACE
- Intentar reducción de volumen para indicar resección

Contraindicaciones:

- Invasión portal
- Ocupación > 70% volumen hepático
- Insuficiencia hepática

4.9.3. Efectos adversos y complicaciones

El efecto secundario más común después de TARE es la fatiga transitoria, mientras que los eventos adversos graves (toxicidades de grado 3 y 4) ocurren en menos del 5% de los casos. Por otro lado, el dolor abdominal, las náuseas, vómitos, la fiebre, y el síndrome post-embolización, son más comunes después de la TACE. Finalmente, TARE, a diferencia de TACE, puede realizarse en pacientes con trombosis de la vena porta¹²⁶.

Lance et al¹²⁷. informaron que el síndrome de postembolización fue significativamente más grave en los pacientes que se sometieron a TACE, lo que resultó en un aumento de las tasas de hospitalización total.

La TVP se desarrolla en aproximadamente un tercio de todos los pacientes con CHC no resecable¹²⁸. Estos pacientes generalmente se excluyen de las terapias embólicas, ya que el parénquima hepático normal se nutre exclusivamente del flujo sanguíneo de las arterias hepáticas cuando se ocluye la vena porta. Sin embargo, las microesferas de Y90 son seguras para su uso en este grupo de pacientes, ya que estas microesferas son mínimamente embólicas¹¹⁶. El estudio de Mazzaferro et al.¹¹⁸ demostró la seguridad y la viabilidad de TARE en pacientes con TVP. La media de SG fue de 9 meses en pacientes con TVP principal y de 17 meses en pacientes con trombosis de la vena porta o de la rama segmentaria izquierda o derecha.

Otro uso potencial de TARE es la reducción de la estadificación como un puente para la resección o el trasplante de hígado en los candidatos seleccionados.

En la revisión retrospectiva realizada por Tohme et al¹²⁹, de 20 pacientes consecutivos con CHC que fueron incluidos en la lista para trasplante de hígado y fueron tratados con TARE como terapia puente, los 14 pacientes que cumplían los criterios de Milán en

el momento de la primera prueba se mantuvieron dentro de los criterios, y 2 de 6 pacientes que inicialmente no cumplían con los criterios (33%) lo lograron tras TARE.

La enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD) es una complicación grave que se presenta entre el 0% y el 4% de los casos, y es consecuencia de la exposición del parénquima hepático sano a la radiación¹³⁰. Las manifestaciones clínicas del REILD son: hepatomegalia, ascitis, ictericia y alteración de la función hepática (transaminasas séricas elevadas y fosfatasa alcalina). Esta complicación puede aparecer hasta uno o dos meses después de la TARE. Su tratamiento es conservador, dirigido principalmente al alivio de los síntomas relacionados con la ascitis. La incidencia del REILD se eleva hasta el 20% en los pacientes que se han sometido a quimioterapia antes o después de la TARE¹³¹.

Otras complicaciones raras incluyen linfopenia, trombocitopenia y en relación a la arteriografía, lesión vascular, nefrotoxicidad inducida por contraste y reacción alérgica a los medios de contraste yodados. Las complicaciones biliares después de la TARE ocurren en menos del 10% de los pacientes, pero los que han tenido intervenciones entéricas biliares previas tienen un mayor riesgo⁷⁵.

En resumen, los efectos secundarios de TARE se toleran significativamente mejor que los de otros tipos de embolización, como TACE, con una mejor calidad de vida¹²⁴.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329-338.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53:1020-1022.
3. Lee MW, Raman SS, Asvadi NH, Siripongsakun S, Hicks RM, Chen J, Worakitsitisatorn A, McWilliams J, Tong MJ, Finn RS, Agopian VG, Busuttil RW, Lu DSK. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2017; 65:1979-1990.
4. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular

carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146:1691–1700.

5. Vogl TJ, Nour-Eldin NA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave ablation (MWA): basics, technique and results in primary and metastatic liver neoplasms - review article. *Röfo* 2017; 189:1055-1066.

6. D'Avola D, Inarrairaegui M, Pardo F, Rotellar F, Marti P, Bilbao JI, Martinez-Cuesta A, Benito A, Alegre F, Mauleón E, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1964–1971.

7. Ho EY, Cozen ML, Shen H, Lerrigo R, Trimble E, Ryan JC, Corvera CU, Monto A, HOVAS Group. Expanded use of aggressive therapies improves survival in early and intermediate hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2014; 16:758–767.

8. Pecorelli A, Lenzi B, Gramenzi A, Garuti F, Farinati F, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Sacco R, Cabibbo G, Felder M, Morisco F, Gasbarrini A, Baroni GS, Foschi FG, Biasini E, Masotto A, Virdone R, Bernardi M, Trevisani F, Italian Liver Cancer Group. Curative therapies are superior to standard of care (transarterial chemoembolization) for intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017; 37:423-433.

9. Kis B, El-Haddad G, Sheth RA, Parikh NS, Ganguli S, Shyn PB, Choi J, Brown KT. Liver-Directed Therapies for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control* 2017; 24:1-19.

10. Covery AM, Hussain SM. Liver-Directed Therapy for Hepatocellular Carcinoma: An Overview of Techniques, Outcomes, and Posttreatment Imaging Findings. *AJR* 2017; 209:67-76.

11. 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.

12. Weis S, Franke A, Berg T, Mössner J, Fleig WE, Schoppmeyer K. Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular

carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD006745. DOI: 10.1002/14651858.CD006745.

13. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, Yano M. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000; 32:269-278.

14. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, Kosuge T. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001; 34:707-713.

15. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228:235–240.

16. Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, Yin XY, Huang JF, Lencioni R. Ethanol ablation of hepatocellular carcinoma up to 5.0 cm by using a multipronged injection needle with high-dose strategy. *Radiology* 2009; 253:552–561

17. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, Pina CD, Oliveri F, De Simone P, Brunetto M, Filipponi F. Single-session percutaneous ethanol ablation of early-stage hepatocellular carcinoma with a multipronged injection needle: results of a pilot clinical study. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:1533–1538.

18. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:727–735.

19. Salati U, Barry A, Chou FY, Ma R, Liu DM. State of the ablation nation: a review of ablative therapies for cure in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2017; 13:1437-1448.

20. Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF, Dietrich CF, Sannino A, Solbiati M, Nocerino E, Brace CL, Lee FT Jr. Microwave ablation in primary and secondary liver tumours: technical and clinical approaches. *Int J Hyperthermia* 2017; 33:15-24.

21. Solazzo SA, Liu Z, Lobo SM, Ahmed M, Hines-Peralta AU, Lenkinski RE, Goldberg SN. Radiofrequency ablation: importance of background tissue electrical conductivity—an agar phantom and computer modeling study. *Radiology* 2005; 236:495-502.
22. Eggert T, Greten TF. Current Standard and Future Perspectives in Non-Surgical Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Digestion* 2017; 96:1-4.
23. Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:3–8.
24. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Sato T, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Yoshida H, Omata M, Koike K. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:569–577.
25. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Gwak GY, Yoo BC. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013; 58:89–93.
26. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57:794-802.
27. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243:321-328.
28. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for CHC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252:903-912.
29. Mokdad AA, Hester CA, Singal AG, Yopp AC. Management of hepatocellular in the United States. *Chin Clin Oncol* 2017; 6:21 (epub)
30. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Zhang YQ, Lau WY. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in

the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:426-32.

31. Chen X, Liu HP, Li M, Qiao L. Advances in non-surgical management of primary liver cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20:16630-16638.

32. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, Wang K, Pan H. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:193–200.

34. Wang Y, Luo Q, Li Y, Deng S, Wei S, Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9:e84484.

33. Künzli BM, Abitabile P, Maurer CA. Radiofrequency ablation of liver tumors: Actual limitations and potential solutions in the future. *World J Hepatol* 2011; 3:8–14.

35. Wells SA, Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Brace CL, Lee FT Jr. Liver ablation: best practice. *Radiol Clin North Am* 2015; 53:933-971.

36. Foltz G. Image-Guided Percutaneous Ablation of Hepatic Malignancies. *Semin Intervent Radiol* 2014; 31:180–186.

37. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs. radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7:1054–1063.

38. Liang P, Yu J, Lu MD, Dong BW, Yu XL, Zhou XD, Hu B, Xie MX, Cheng W, He W, Lu GR. Practice guidelines for ultrasoundguided percutaneousmicrowave ablation for hepatic malignancy. *World J Gastroenterol* 2013; 19:5430–5438.

39. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35:868-874.

40. Liang P, Yu J, Yu XL, Wang XH, Wei Q, Yu SY, Li HX, Sun HT, Zhang ZX, Liu HC, Cheng ZG, Han ZY. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naive lesions in 1007 patients in China. *Gut* 2012; 61:1100-1101.

41. Takami Y, Ryu T, Wada Y, Saitsu H. Evaluation of intraoperative microwave coagulo-necrotic therapy (MCN) for hepatocellular carcinoma: a single center experience of 719 consecutive cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20:332-341.
42. Shi J, Sun Q, Wang Y, Jing X, Ding J, Yuan Q, Ren C, Shan S, Wang Y, Du Z. Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan criteria. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:1500-1507.
43. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 276–284.
44. Sun AX, Cheng ZL, Wu PP, Sheng YH, Qu XJ, Lu W, Zhao CG, Qian GJ. Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2997–3004.
45. Medhat E, Abdel AzizA, Nabeel M, Elbaz T, Zakaria Z, Shousha H, Amer A, Fouad Fathalah W, Maher R, Musa S. Value of microwave ablation in treatment of large lesions of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2015; 16: 456–463.
46. Groeschl RT, Pilgrim CHC, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259:1195–1200.
47. Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, Brace CL, Alexander ML, Agarwal P, Lee FT Jr. Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma with a gas-cooled system: initial clinical results with 107 tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:62–68.
48. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S, Bodelle B, Paul J, Mbalisike EC, Beeres M, Nour-Eldin NE. Ablation therapy of hepatocellular carcinoma: a comparative study between radiofrequency and microwave ablation. *Abdominal Imaging* 2015; 40: 1829–1837.
49. Zhang L, Wang N, Shen Q, Cheng W, Qian GJ. Therapeutic efficacy of percutaneous radiofrequency ablation versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8:e76119.

50. Dong B, Liang P, Yu X, Cheng Z, Zhang J. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *Am J Roentgenol* 2003; 180:1547–1555.
51. Liang P, Wang Y. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncology Suppl* 2007; 72:124–131.
52. Liu Y, Li S, Wan X, Li Y, Li B, Zhang Y, Yuan Y, Zheng Y. Efficacy and safety of thermal ablation in patients with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25:442–446.
53. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation—complications among cohort of 1136 patients. *Radiology* 2009; 251:933–940.
54. Andreano A, Galimberti S, Franza E, Knavel EM, Sironi S, Lee FT, Meloni MF. Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: prospective evaluation of postablation syndrome and postprocedural pain. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25:97–105.
55. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT Jr. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:S192–203.
56. Meloni MF, Andreano A, Lava M, Lazzaroni S, Okolicsanyi S, Sironi S. Segmental portal vein thrombosis after microwave ablation of liver tumors: Report of two cases. *Eur J Radiol Extra* 2010; 76:e95–98.
57. Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DSK. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:1087–1092.
58. Chiang J, Willey BJ, Del Rio AM, Hinshaw JL, Lee FT, Brace CL. Predictors of Thrombosis in Hepatic Vasculature during Microwave Tumor Ablation of an In Vivo Porcine Model. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25:1965–1971.
59. Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, Onik G. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 1990; 27:85–97.
60. Arciero CA, Sigurdson ER. Liver-directed therapies for patients with primary liver cancer and hepatic metastases. *Curr Treat Options Oncol*. 2006; 7:399–409.

61. Ei S, Hibi T, Tanabe M, Itano O, Shinoda M, Kitago M, Abe Y, Yagi H, Okabayashi K, Sugiyama D, Wakabayashi G, Kitagawa Y. Cryoablation provides superior local control of primary hepatocellular carcinomas of >2 cm compared with radiofrequency ablation and microwave coagulation therapy: an underestimated tool in the toolbox. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:1294-1300.
62. Fairchild AH, Tatli S, Dunne RM, Shyn PB, Tuncali K, Silverman SG. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors adjacent to the gallbladder: assessment of safety and effectiveness. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25:1449-1455.
63. Wu S, Hou J, Ding Y, Wu F, Hu Y, Jiang Q, Mao P, Yang Y. Cryoablation versus radiofrequency ablation for hepatic malignancies: a systematic review and literature-based analysis. *Medicine* 2015; 94:e2252.
64. Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999; 23:109-113.
65. Eggstein S, Neeff H, Szarzynski M, Jungraithmayr W, Haberstroh J, Kirste G, Schmitt-Graeff, Farthmann EH. Hepatic cryotherapy involving the vena cava. Experimental study in a pig liver model. *Eur Surg Res* 2003; 35:67-74.
66. Chen HW, Lai EC, Zhen ZJ, Cui WZ, Liao S, Lau WY. Ultrasound-guided percutaneous cryotherapy of hepatocellular carcinoma. *Int J Surg*. 2011; 9:188-191.
67. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, Bai W, Dong Z, Lu Y, Zeng Z, Lou M, Wang H, Gao X, Chang X, An L, Qu J, Li J, Yang Y. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 61:1579-1590.
68. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT Jr, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation—what should you use and why? *Radiographics* 2014; 34:1344-1362.
69. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30:969-977.
70. Balasegaram M. Complete hepatic dearterialization for primary carcinoma of the liver. Report of twenty-four patients. *Am J Surg* 1972; 124:340-345.

71. McDermott WV Jr, Paris AL, Clouse ME, Meissner WA. Dearterialization of the liver for metastatic cancer. Clinical, angiographic and pathologic observations. *Ann Surg* 1978; 187:38-46.
72. Payne MM. Charles Theodore Dotter. The father of intervention. *Tex Heart Inst J* 2001; 28:28-38.
73. Chuang VP, Wallace S. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 1981; 140:51-58.
74. Y Sasaki, S Imaoka, M Fujita, Y Miyoshi, H Ohigashi, O Ishikawa, H Furukawa, H Koyama, T Iwanaga, H Kasugai, Kojima J Regional therapy in the management of intrahepatic recurrence after surgery for hepatoma. *Ann Surg* 1987; 206:40–47.
75. Riaz A, Awais R, Salem R. Side effects of yttrium 90 radioembolization. *Front Oncol* 2014; 4:198.
76. Miyayama S, Matsui O, Taki K, Minami T, Ryu Y, Ito C, Nakamura K, Inoue D, Notsumata K, Toya D, Tanaka N, Mitsui T. Extrahepatic blood supply to hepatocellular carcinoma: angiographic demonstration and transcatheter arterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29:39–48.
77. Erinjeri JP, Salhab HM, Covey AM, Getrajdman GI, Brown KT. Arterial patency after repeated hepatic artery bland particle embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:522–526.
78. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, Moschouris H, Emmanouil E, Rizos S, Kelekis D. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with beadblock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:541-551.
79. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, Jarnagin WR, D'Angelica MI, Allen PJ, Erinjeri JP, Brody LA, O'Neill GP, Johnson KN, Garcia AR, Beattie C, Zhao B, Solomon SB, Schwartz LH, DeMatteo R, Abou-Alfa GK. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-

eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol.* 2016; 34:2046-2053.

80. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734–1739.

81. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12:e0184597.

82. Liang B, Xiong F, Wu H, Wang Y, Dong X, Cheng S, Feng G, Zhou G, Xiong B, Liang H, Xia X, Zheng C. Effect of transcatheter intraarterial therapies on the distribution of Doxorubicin in liver cancer in a rabbit model. *PLoS One.* 2013; 8:e76388.

83. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, Furuse J, Geschwind JF, de Guevara LL, Papandreou C, Takayama T, Yoon SK, Nakajima K, Lehr R, Heldner S, Sanyal AJ. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract.* 2014; 68:609-617.

84. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37:429-42.

85. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxì A, Cottone M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224:47-54.

86. Huckle F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, Waneck F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatol* 2014; 60:118-26.

87. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, Wörns MA, Cuchetti A, Bolondi L. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol* 2017; 67:173-183.
88. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, Lencioni R. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37:212–220.
89. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O’Beirne J, Marelli L, Yu D, Hackshaw A, Fox R, Johnson P, Burroughs AK, Palmer DH, Meyer T. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:2565–2570.
90. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228–247.
91. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, Reig M, Bianchi L, Llovet JM, Bruix J. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009; 115:616–623.
92. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30:52–60.
93. Shim JH, Lee HC, Kim SO, Shin YM, Kim KM, Lim YS, Shu DJ. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 2012; 262:708–718.
94. Dufour JF, Bargellini I, De Maria N, De Simone P, Goulis I, Marinho RT. Intermediate hepatocellular carcinoma: current treatments and future perspectives. *Ann Oncol* 2013; 24:ii24–ii29.

95. Yang HJ, Lee JH, Lee DH, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, Kim HC, Lee JM, Chung JW, Yi NJ, Lee KW, Suh KS, Lee HS. Small single-nodule hepatocellular carcinoma: comparison of transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, and hepatic resection by using inverse probability weighting. *Radiology* 2014; 271:909-918.
96. Sheth RA, Patel MS, Koottappillil B, Shah JA, Oklu R, Mueller P, Vagefi PA, Ganguli S. Role of locoregional therapy and predictors for dropout in patients with hepatocellular carcinoma listed for liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:1761-1768.
97. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:41-52.
98. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, Denys A, Lee C. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197:W562-W570.
99. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, Tumino E, Ginanni B, Federici G, Cioni R, Metrangolo S, Bertoni M, Bresci G, Parisi G, Altomare E, Capria A, Bartolozzi C. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1545-1552.
100. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Y. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:920-925.
101. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:1164-1171.
102. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma

management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015; 35:2155–2166.

103. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11:525-535.

104. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, Okusaka T, Miyayama S, Tsuchiya K, Ueshima K, Hiraoka A, Ikeda M, Ogasawara S, Yamashita T, Minami T, Yamakado K; Liver Cancer Study Group of Japan. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan. *Liver Cancer* 2014; 3:458-468.

105. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908-943.

106. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, Ayuso C, Llovet JM, Real MI, Bruix J. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012; 56:1330-1335.

107. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016; 64:106-116.

108. Lu Z, Wen F, Guo Q, Liang H, Mao X, Sun H. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:187-194.

109. Liu H, Wang ZG, Fu SY, Li AJ, Pan ZY, Zhou WP, Lau WY, Wu MC. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2016; 103:348-356.

110. Takuma Y, Takabatake H, Morimoto YA, Toshikuni N, Kayahara T, Makino Y, Yamamoto H. Comparison of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation with surgical resection by using propensity score matching in

patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *Radiology* 2013; 269:927-937.

111. Kagawa T, Koizumi J, Kojima S, Nagata N, Numata M, Watanabe N, Watanabe T, Mine T; Tokai RFA Study Group. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection. *Cancer* 2010; 116:3638-3644.

112. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Shiraki K, Fuke H, Uemoto S, Takeda K. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247:260-266.

113. Abdelaziz AO, Nabeel MM, Elbaz TM, Shousha HI, Hassan EM, Mahmoud SH, Rashed NA, Ibrahim MM, Abdelmaksoud AH. Microwave ablation versus transarterial chemoembolization in large hepatocellular carcinoma: prospective analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015; 50:479–484.

114. Ginsburg M, Zivin SP, Wroblewski K, Doshi T, Vasnani RJ, Van Ha TG. Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:330–341.

115. Yi Y, Zhang Y, Wei Q, Zhao L, Han J, Song Y, Ding Y, Lu G, Liu J, Ding H, Dai F, Tang X. Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone. *Chin J Cancer Res* 2014; 26:112–118.

116. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology* 2013; 58:2188-2197.

117. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1552-1563.

118. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, Maccauro M, Marchianò A, Bongini M, Lanocita R, Civelli E, Bombardieri E, Camerini T, Spreafico C. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013; 57:1826-1837.
119. Salem R, Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Ibrahim S, Nemcek AA Jr, Omary RA, Madoff DC, Murthy R. Technical aspects of radioembolization with 90Y microspheres. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007; 10:12-29.
120. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Gupta R, Nikolaidis P, Miller FH, Yaghmai V, Ibrahim SM, Senthilnathan S, Baker T, Gates VL, Atassi B, Newman S, Memon K, Chen R, Vogelzang RL, Nemcek AA, Resnick SA, Chrisman HB, Carr J, Omary RA, Abecassis M, Benson AB 3rd, Mulcahy MF. Radioembolization results in longer Time-to-Progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140:497-507.
121. Zhang Y, Li Y, Ji H, Zhao X, Lu H. Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Trends*. 2015; 9:289-298.
122. Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD011313.
123. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, Mulcahy MF, Baker T, Abecassis M, Miller FH, Yaghmai V, Sato K, Desai K, Thornburg B, Benson AB, Rademaker A, Ganger D, Kulik L, Lewandowski RJ. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 151:1155–1163.
124. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, Baker T, Abecassis MM, Atassi R, Riaz A, Cella D, Burns JL, Ganger D, Benson AB 3rd, Mulcahy MF, Kulik L, Lewandowski R. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1358-1365.

125. Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, Gansen DN, de Groen PC, Lazaridis KN, Narayanan Menon KV, Larusso NF, Alberts SR, Gores GJ, Fleming CJ, Slettedahl SW, Harmsen WS, Therneau TM, Wiseman GA, Andrews JC, Roberts LR. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36:714-723.
126. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and Yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a twocohort study. *Cancer* 2010; 116:1305-1314.
127. Lance C, McLennan G, Obuchowski N, Cheah G, Levitin A, Sands M, Spain J, Srinivas S, Shrikanthan S, Aucejo FN, Kim R, Menon KV. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:1697-1705.
128. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, Benson A 3rd, Nemcek AA Jr, Gates VL, Abecassis M, Omary RA, Salem R. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47:71-81.
129. Tohme S, Sukato D, Chen HW, Amesur N, Zajko AB, Humar A, Geller DA, Marsh JW, Tsung A. Yttrium-90 radioembolization as a bridge to liver transplantation: a single-institution experience. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:1632-1638.
130. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Arbizu J, Bilbao JI. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008; 112:1538-1546.
131. Sangro B, Bilbao JI, Inarrairaegui M, Rodriguez M, Garrastachu P, Martinez-Cuesta A. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis* 2009; 27:164-169.