

Revisión sistemática y análisis coste-efectividad de la ablación por radiofrecuencia en tumores y metástasis hepáticas

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2007/8



Revisión sistemática y análisis coste-efectividad de la ablación por radiofrecuencia en tumores y metástasis hepáticas



Autores: Daniel Callejo Velasco, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro.

Dirección Técnica: Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Lain Entralgo

Revisor Externo: Rodolfo Hernández, HERU, Universidad de Aberdeen (revisión del modelo de evaluación económica)

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y Agencia Lain Entralgo.

Edita:

AGENCIA LAÍN ENTRALGO. UNIDAD DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.

GRAN VÍA, 27.

28013 MADRID

España- Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Política Social.

© de los contenidos: Consejería de Sanidad y Política Social. Comunidad de Madrid.

ISBN: 978-84-451-3246-3

NIPO: 477-09-080-2

Depósito Legal: M-34955-2009

Produce: ESTILO ESTUGRAF IMPRESORES, S.L.

Pol. Ind. Los Huertecillos, nave 13 - 28350 CIEMPOZUELOS (Madrid)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Callejo Velasco D, Guerra Rodríguez M, Blasco Amaro JA. Revisión sistemática y análisis coste-efectividad de la ablación por radiofrecuencia en tumores y metástasis hepáticas. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSPS. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Lain Entralgo, 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/8.

<http://www.060.es>

Revisión sistemática y análisis coste-efectividad de la ablación por radiofrecuencia en tumores y metástasis hepáticas

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

A los doctores D. Ernesto Santos y D. Julio Mayol por sus útiles comentarios y aclaraciones acerca de la técnica de ablación por radiofrecuencia y su utilización en nuestro entorno sanitario.

Índice

I. Resumen	9
II. Abstract	11
III. Listado de abreviaturas usadas en el informe	13
IV. Introducción	15
IV1. Anatomía y fisiología	15
IV2. Epidemiología de tumores hepáticos	15
IV3. Tratamiento	16
V. Objetivos	21
V1. Objetivo general	21
V2. Objetivos específicos	21
VI. Metodología	23
VI1. Revisión sistemática	23
VI2. Evaluación económica	23
VII. Resultados	33
VII1. Ablación por radiofrecuencia comparada con inyección percutánea de etanol en CHC	34
VII2. Ablación por radiofrecuencia comparada con inyección percutánea de ácido acético en CHC	43
VII3. Ablación por radiofrecuencia comparada con ablación por microondas en CHC	45
VII4. Ablación por radiofrecuencia comparada con ablación termal por láser en CHC	51
VII5. Ablación por radiofrecuencia comparada con quimioembolización arterial en CHC	53
VII6. Ablación por radiofrecuencia comparada con resección quirúrgica en CHC	57
VII7. Ablación por radiofrecuencia frente a resección quirúrgica en metástasis hepáticas	66
VII8. Evaluación económica	71
VIII. Conclusiones	77
IX. Anexos	83
IX1. Anexo 1. Estrategias de búsqueda	83
IX2. Anexo 2. Jerarquía de la evidencia	85

IX3.	Anexo 3.	Listado de valoración de la calidad de un ensayo clínico	86
IX4.	Anexo 4.	Informes de evaluación previos	88
IX5.	Anexo 5.	Estudios excluidos	91
IX6.	Anexo 6.	Tabla de evidencia de los estudios incluidos	94
IX7.	Anexo 7.	Tabla de evidencia estudios económicos	110
IX8.	Anexo 8.	Parámetros utilizados en el análisis de sensibilidad de la evaluación económica	114
X.	Bibliografía		119

Resumen

Título: Revisión sistemática y análisis coste-efectividad de la ablación por radiofrecuencia en tumores y metástasis hepáticas.

Autores: Daniel Callejo Velasco, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro.

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco Amaro.

Fecha: 2009.

Idioma: Español.

Tipo de publicación: Informe de evaluación

Páginas: 124

Referencias: 64

Tipo de tecnología: Terapéutica

Palabras clave: hepatocarcinoma, metástasis hepática de cáncer colorrectal, ablación por radiofrecuencia, cáncer de hígado, coste-efectividad.

Objetivo: El objetivo del presente informe es determinar la efectividad y seguridad de la ablación por radiofrecuencia de tumores malignos localizados en el hígado. Realizar un análisis coste-efectividad para establecer la eficiencia de la tecnología evaluada.

Metodología: Se realiza una búsqueda de informes de evaluación previamente existentes y posteriormente se diseña una búsqueda de estudios originales, en las siguientes bases de datos electrónicas; Medline, Embase, Pascal Biomed y Cinahl.

Se seleccionan aquellos estudios originales que cumplen los criterios de inclusión/exclusión establecidos. Extrayéndose la información relativa tanto a efectividad de la tecnología, medida como supervivencia total, supervivencia libre de enfermedad y progresión local de la enfermedad, como a su seguridad, medida como mortalidad y complicaciones asociadas al procedimiento.

Para determinar la eficiencia se plantea un modelo analítico de decisión al que se incorporan los datos de efectividad obtenidos en la revisión de la literatura y datos de costes de nuestro entorno sanitario, provenientes de distintas fuentes. La incertidumbre que afecta a los valores utilizados en el modelo se analiza mediante análisis de sensibilidad.

Resultados: Se incluyen en la revisión sistemática un total de ocho ensayos clínicos aleatorios y otros 26 estudios sin asignación aleatoria entre grupos. Los resultados incluidos en los distintos trabajos se presentan agrupados de acuerdo a la técnica frente a la que es comparada la ablación por radiofrecuencia y por el tipo de tumor tratado, primario o metástasis.

Los ensayos clínicos aleatorios (ECAs) incluyen un total de 550 pacientes de carcinoma hepatocelular tratados mediante ablación por radiofrecuencia. La supervivencia total a los cuatro años oscila entre el 55 y 74% en los tres estudios que proporcionan este resultado, a los cinco años es el 8% según el único trabajo que alcanza ese seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad a los cuatro años oscila entre el 30 y el 48% en los dos estudios que ofrecen este resultado. Además la técnica se muestra muy segura, no produciéndose ningún fallecimiento relacionado con la intervención, entre los pacientes tratados mediante ablación por radiofrecuencia incluidos en los ECAs. Las complicaciones más frecuentes son la fiebre y el dolor que requiere analgesia, además otras complicaciones relatadas son: derrame pleural, ascitis, quemaduras, insuficiencia hepática.

En el tratamiento de metástasis hepáticas no hemos encontrado ningún estudio con asignación aleatoria, pero sí ocho trabajos que comparan los resultados con la resección quirúrgica. En conjunto se incluyen 230 pacientes a los que se realizó ablación por radiofrecuencia de forma única. La supervivencia total en estos pacientes a 3, 4 y 5 años oscila entre 37 y 57%, 0 y 22%, 27% respectivamente. Tan sólo tres de estos trabajos informan acerca de la seguridad de la técnica, no habiendo registrado ningún fallecimiento y una tasa de complicaciones que varía entre el 4 y 11%.

La razón coste-efectividad incremental de la ablación por radiofrecuencia comparada con la inyección percutánea de etanol es de 1.273 €/año de vida ganado, mientras que comparada con la resección quirúrgica es de 6.245 €/año de vida ganado, aunque en este caso la resección es la técnica más efectiva.

Conclusiones: La ablación por radiofrecuencia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular y metástasis hepáticas de cáncer colorrectal se muestra como una técnica segura. La eficacia no es inferior a otras técnicas de ablación local y comparada frente a la resección quirúrgica la evidencia disponible no permite establecer una conclusión definitiva, pues si bien el único estudio aleatorio no encuentra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, otros estudios no aleatorios observan resultados mejores en estas variables con la resección quirúrgica.

Revisión externa: Sí

Abstract

Title: Systematic review and cost-effectiveness analysis of radiofrequency ablation in liver tumors and metastases.

Authors: Daniel Callejo Velasco, Mercedes Guerra Rodríguez and Juan Antonio Blasco Amaro.

Institution: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

Person to contact: Juan Antonio Blasco Amaro.

Date: 2009.

Language: Spanish.

Publication type: Assessment report

Pages: 124

References: 64

Technology type: Therapeutic

Key words: Hepatocellular Carcinoma, Colorectal Liver Metastases, Radiofrequency Ablation, Liver Neoplasms, Costs and Costs Analysis.

Objective: The objective of this report is to determine safety and effectiveness of radiofrequency ablation of malignant tumours localized in the liver. To perform a cost-effectiveness analysis of radiofrequency ablation technology.<

Methods: We performed a search of previous health technology assessments and then designed a strategy to search original papers in the following electronic databases: Medline, Embase, Pascal Biomed and Cinahl.

Those articles that met our inclusion / exclusion criteria were selected. We extracted information related to effectiveness of the technology, measured as total survival, disease-free survival and local progression of the disease, as to safety, measured as mortality and complications associated with the procedure.

We used a decision analytic model that incorporated effectiveness data from our literature review and cost data relevant to the Spanish setting to assess efficiency. The uncertainty on values used in the model was analyzed through sensitivity analysis.

Results: The systematic review included a total of eight randomized clinical trials and 26 non-randomized studies. Results were presented according to the technique against which radiofrequency ablation is compared to, and the type of tumour treated (e.g. primary or metastatic).

Randomized clinical trials included a total of 550 patients treated for hepatocellular carcinoma by radiofrequency ablation. The overall survival at four years varies between 55 and 74% in the three studies that provide this result, at five years is 8% in the trial that reported it. Disease-free survival at four

years ranged from 30 to 48% in the two studies that provide this result. Also, radiofrequency ablation appears as a safe procedure, no intervention related deaths were described in randomized controlled trials. The most common complications are fever and pain that requires analgesia, also other complications reported include: pleural effusion, ascites, burns, liver failure.

Any randomized studies were found for liver metastases, but eight papers had compared the results with surgical resection. Altogether 230 patients with liver metastases were treated with radiofrequency ablation alone. The overall survival in these patients at 3, 4 and 5 years ranges between 37 and 57%, 0 and 22%, 27%, respectively. Only three of these studies report on the safety of the technique, and it has not recorded any deaths, and the complication rate varying between 4 and 11%.

The incremental cost-effectiveness of radiofrequency ablation compared with percutaneous ethanol injection is 1.273 € per life-year gained, while compared with surgical resection is 6.245 € per year of life gained, but in this case surgical resection is more effective than ablation.

Conclusions: Radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases of colorectal cancer appears as a safe technique. The efficacy is not inferior to other local ablation techniques and compared against the surgical resection of available evidence does not establish a definitive conclusion because, although the only randomized study found no statistically significant difference in overall survival and disease-free survival, other non-randomized studies found better results in these variables with surgical resection.

External review: Yes.

Listado de abreviaturas usadas en el informe:

AASLD	Asociación Americana para el estudio de las enfermedades de hígado
ARF	Ablación por radiofrecuencia
ASERNIP	Registro de Seguridad y Eficacia de Nuevos Procedimientos y Cirugías Australiano
ATL	Ablación termal por láser
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
AVG	Año de vida ganado
CHC	Carcinoma hepatocelular
CRD	Centro para la Revisión y Difusión del NHS
ECA	Ensayo clínico aleatorio
IPAA	Inyección percutánea de ácido acético
IPE	Inyección percutánea de etanol
NHS	Servicio Nacional de Salud del Reino Unido
QEA	Quimioembolización arterial
RCEI	Razón Coste Efectividad Incremental
RQ	Resección quirúrgica
TCM	Terapia de coagulación por microondas
TH	Trasplante hepático

Introducción

Anatomía y fisiología

El hígado es el órgano de mayor tamaño del cuerpo humano, con un peso aproximado de 1,5 kg., y se localiza en la parte superior derecha del abdomen. Está formado por dos lóbulos, el derecho de mayor tamaño y el izquierdo de un tamaño menor. La anatomía funcional hepática fue sistematizada por Couinaud en 1957, basándose en la distribución interior del hígado de los pedículos portales y las venas suprahepáticas. La proyección vertical de las venas suprahepáticas divide el hígado en cuatro secciones, si se dividen estas secciones mediante un plano horizontal obtenemos los ocho segmentos hepáticos. Aunque solo representa el 5% del peso del cuerpo es responsable del consumo de entre el 20-25% de oxígeno. Recibe flujo sanguíneo a través de dos vías la vena porta (entre el 75-85%) y la arteria hepática.

Entre las funciones del hígado se encuentran:

- Secreción de bilis, fundamental para el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas.
- Metabolismo de carbohidratos y lípidos.
- Distribución de los nutrientes absorbidos.
- Eliminación de múltiples sustancias y toxinas.
- Síntesis de proteínas y factores de coagulación.
- Transformación del amonio en urea.

El tejido hepático presenta gran capacidad de regeneración ante lesiones o procesos tumorales. No obstante, lesiones crónicas como infecciones y alcoholismo suponen la pérdida de parénquima hepático siendo reemplazado por tejido fibroso y grasa, produciendo cirrosis.

Entre las enfermedades que afectan al hígado de forma más frecuente podríamos enumerar: cirrosis, hepatitis A, B y C, hepatocarcinoma, y otras enfermedades congénitas o autoinmunes.

Epidemiología de tumores hepáticos

Tumores primarios y metástasis de cáncer colorrectal son los dos tipos de tumores malignos que afectan al hígado con más frecuencia.

Por lo que hace referencia a tumores primarios, el cáncer de hígado fue responsable de aproximadamente 650.000 defunciones en todo el mun-

do durante el año 2007, según los datos de la Organización Mundial de la Salud. El tumor primario más frecuente es el carcinoma hepatocelular (CHC), que supone más del 80% de los tumores primarios originados en el hígado¹. La incidencia anual estimada en España es de unos 3.000 nuevos casos anuales en hombres y aproximadamente 1.300 en mujeres². La aparición suele estar asociada a cirrosis derivada de hepatitis B o C, o factores tóxicos (alcoholismo). En la mayoría de los casos el hepatocarcinoma es detectado en un estado avanzado de la enfermedad cuyo pronóstico depende del estadio tumoral, distribución anatómica de las lesiones o grado de la función hepática que determinará la tolerancia a tratamientos invasivos. El CHC sin tratamiento tiene una mediana de supervivencia inferior al año. Para el diagnóstico de CHC se utilizan pruebas radiológicas, biopsias y determinaciones del nivel de alfafetoproteína³.

En cuanto a las metástasis hepáticas están frecuentemente asociadas a un cáncer primario colorrectal. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes que sufran cáncer colorrectal padecerán metástasis hepáticas^{4,5}. En muchos casos la supervivencia a largo plazo de los pacientes con tumor primario situado en otra localización depende del grado de afectación del hígado. Se estima que la supervivencia a los cinco años de aquellos pacientes que han sido sometidos con éxito a resección se sitúa entre el 30-40%⁶. El diagnóstico de las metástasis hepáticas se basa en el seguimiento de los pacientes que ha padecido cáncer colorrectal. El principal indicador de metástasis hepática sería un nivel elevado de antígeno carcinoembrionario, confirmado mediante evaluación radiológica⁷.

Tratamiento

Para el tratamiento de los tumores de hígado existen distintas alternativas disponibles que podríamos clasificar de forma general en tratamientos quirúrgicos y tratamientos ablativos.

El trasplante de hígado es la mejor opción para pacientes bien seleccionados con enfermedad en el hígado³. Pero la opción del trasplante está limitada por el número de donantes.

La resección quirúrgica es el único tratamiento con intención curativa aceptado en la actualidad, tanto para tumores primario como metástasis hepáticas. La supervivencia a 5 años en pacientes bien seleccionados operados con intención curativa se sitúa entre el 40-75%^{8,9,10} en tumores primarios y entre el 30 y 50% en metástasis de tumores colorrectales¹¹. Además esta intervención esta asociada con baja mortalidad, inferior al 5%, y morbilidad. Por desgracia se considera que aproximadamente tan solo el 20% de los pacientes con tumores hepáticos son candidatos a la resección quirúrgica. Las

causas aducidas son el número y la distribución anatómica de las lesiones, la presencia de lesiones extrahepáticas y el funcionamiento limitado del hígado. Debido a esta realidad se están investigando y desarrollado tratamientos alternativos con intención paliativa o potencialmente curativa. Entre estos tratamientos están la infusión de fármacos quimioterápicos a través de la arteria hepática y técnicas de tratamiento ablativo de destrucción de los nódulos malignos mediante agentes químicos o térmicos.

Descripción de los tratamientos alternativos:

1. Tratamientos quirúrgicos

- a. Resección quirúrgica (RQ), se ha considerado el único tratamiento, aparte del trasplante en los casos en los que esté indicado, realizado con intención curativa. Según la guía de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades de hígado (AASLD)³, es el tratamiento de elección en pacientes no cirróticos, que toleren cirugías mayores con baja morbilidad. En pacientes cirróticos debe hacerse una adecuada selección para evitar el riesgo de fallecimiento posterior a la intervención derivado de fallo hepático. La supervivencia a los 5 años puede llegar a alcanzar el 75%¹⁰. Si se puede alcanzar la resección completa el pronóstico de supervivencia es similar para tumores solitarios o múltiples. Por el contrario, cuando no pueda obtenerse la escisión tumoral completa, la RQ no tiene influencia en la progresión de la enfermedad.
- b. Trasplante hepático (TH), depende del número de donantes y de los tiempos de espera, que afectan al cumplimiento de los requisitos para trasplante. Por ello se recomienda la selección de aquellos candidatos que tienen alta probabilidad de superar el trasplante. Es una excelente opción para pacientes con tumores solitarios de menos de cinco centímetros de diámetro o hasta tres lesiones de tamaño inferior a tres centímetros. Este tipo de pacientes son los que se denominan como cumplidores del criterio de Milán¹². El trasplante permite alcanzar excelentes resultados con cifras de supervivencia a 5 años entre el 70 y el 75%, con bajas tasas de recurrencia entre el 8 y 15%^{3,10}.
- c. Quimioembolización arterial (QEA), técnica que consiste en eliminar el aporte sanguíneo en los tumores y sustituirlo por agentes quimioterápicos, con el fin de destruir las células tumorales. El procedimiento suele iniciarse con la inyección del agente quimioterápico para a continuación obstruir la arteria hepática de forma que se corte el aporte sanguíneo en las lesiones tumorales con intención terapéutica. La guía de la AASDL la considera la primera opción de tratamiento sin intención cu-

rativa en pacientes con CHC grandes o multifocales sin invasión vascular, ni extensión fuera del hígado.

2. Técnicas de ablación, pueden definirse como la aplicación directa de un agente químico o térmico a un foco tumoral específico con el fin de lograr su erradicación o una destrucción tumoral significativa¹³. La realización del procedimiento suele estar guiada mediante una prueba de imagen, ultrasonografía, tomografía computerizada o resonancia magnética, por lo que se propone el término de ablación tumoral guiada por imagen para referirse a estas intervenciones. La guía de la AASDL las considera la mejor opción de tratamiento en estadios iniciales de CHC, para aquellos pacientes en los que la cirugía o el trasplante no estén indicados.
 - a. Ablación química, consiste en la aplicación de un agente químico sobre el tejido que pretende destruir. Para diferenciar las distintas opciones posibles cada una recibe el nombre universalmente aceptado del agente químico instilado. Su efectividad se ha demostrado sólo en CHC, por su cápsula fibrosa y tejido suave que facilitan la inyección y concentración de los agentes citotóxicos. Además la hipervascularización de este tipo de tumores favorece la distribución de los agentes químicos en la totalidad de la masa tumoral.
 - i. Inyección percutánea de etanol (IPE), técnica realizada mediante la instilación de etanol en el tumor, para que produzca su destrucción.
 - ii. Inyección percutánea de ácido acético (IPAA), en este caso el agente químico que se inyecta en el tumor con el objetivo de lograr su destrucción es ácido acético.
 - b. Ablación térmica, bajo esta denominación se agrupan aquellas formas de aplicación de energía que logran la destrucción tumoral de forma térmica, ya sea mediante la generación de calor o de frío. Se trata de técnicas en continua evolución y sofisticación, lo que posibilita que la población susceptible de ser tratada mediante alguna de estas técnicas siga ampliándose¹⁴. En general todas estas técnicas se basan en el principio de que temperaturas superiores a 45° C provocan daños celulares irreversibles. A medida que la temperatura aumenta disminuye el tiempo necesario para lograr destrucción celular. Si la temperatura supera los 100° C se produce la vaporización de los tejidos lo que dificulta la transmisión de la energía y la ablación tumoral. Por lo tanto la temperatura ideal para conseguir la ablación se sitúa entre 60 y 100° C ¹⁵. La ablación puede realizarse mediante cualquiera de los siguientes dispositivos:

- i. Radiofrecuencia (ARF), técnica consistente en provocar cambios de temperatura utilizando corriente alterna de alta frecuencia, aplicada sobre los tejidos por medio de un electrodo que provoca agitación de los iones. Esto provoca calor por fricción localizado en torno a la punta del electrodo. Cuando los tejidos alcanzan temperaturas entre 60 y 100° C se produce un daño celular irreversible, conocido como necrosis por coagulación, de forma inmediata. Entre 50 y 60° se puede producir la coagulación en minutos. Temperaturas superiores a 100° C deben evitarse, porque los tejidos alcanzan la ebullición lo que dificulta la difusión del calor a los tejidos adyacentes. Es la técnica de ablación térmica más extendida y para la que mejor establecida está su eficacia y seguridad. Existen tres tipos de aplicadores disponibles en el mercado; electrodo único de aguja, electrodo expandible con múltiples puntas, y electrodo con varias agujas, cuya principal diferencia es el área de coagulación que consiguen durante un único tratamiento. Los aplicadores más avanzados pueden lograr un área de ablación de hasta seis centímetros¹⁴. El aplicador está conectado a un generador de energía entre 60 y 250 W. La ablación puede realizarse de forma percutánea, abierta o laparoscópica^{16, 17}. El procedimiento abierto está indicado para tumores con localización que los hace inaccesibles al procedimiento percutáneo y en metástasis sincrónicas que permiten la ablación combinada con la resección del tumor primario. La aproximación percutánea esta indicada para pacientes con alto riesgo en el tratamiento abierto o laparoscópico, pacientes tratados con intención paliativa, pacientes que rechazan la cirugía y aquellos que previsiblemente necesiten repetir el procedimiento. Por último la indicación laparoscópica sería para pacientes con intención curativa que se puedan beneficiar de un procedimiento menos invasivo y más rápida recuperación que mediante el procedimiento abierto
- ii. Láser (ATL), la ablación se produce por calor generado mediante energía lumínica. Existen múltiples tecnologías láser y métodos de aplicación que incluyen terapia superficial y terapia transcutánea¹³. La difusión actual de esta técnica es bastante limitada y localizada sobre todo en el ámbito geográfico asiático¹⁴.
- iii. Microondas (TCM), ablación conseguida por electromagnetismo mediante equipos que generan frecuencias superiores a 900 kHz.¹³. Es una técnica de reciente aparición comparada

con la ARF. El mecanismo de acción se basa en la polaridad de las moléculas de agua que interactúa con la carga eléctrica oscilante, causando la rotación de la molécula a la frecuencia de las microondas, produciendo calor por fricción. Tiene ventajas teóricas sobre la ARF de provocar un mayor área activa de calor, que provoca una temperatura más uniforme en la zona de ablación y mayor área de necrosis celular¹⁴.

- iv. Ultrasonidos, ablación conseguida mediante energía aplicada por ultrasonidos, puede realizarse de forma extracorpórea o directamente sobre el tejido. Se fija un punto objetivo en el que convergen las ondas de sonido, generando gran cantidad de energía que conduce a la necrosis térmica.
- v. Crioablación, consiste en la destrucción tumoral mediante la aplicación de frío. Se trata de congelar los tejidos para rápidamente descongelarlos consiguiendo la alteración de las membranas celulares y su posterior destrucción. Es considerada la técnica de ablación más antigua. Debido al gran tamaño de los primeros aplicadores era una técnica realizada mediante cirugía abierta o laparoscópica, pero el desarrollo reciente de aplicadores de menor tamaño permite la realización del procedimiento de forma percutánea.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la efectividad y seguridad de la ablación por radiofrecuencia (ARF) en tumores hepáticos primarios y metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Se compararán los resultados obtenidos con la utilización de esta técnica frente a otros procedimientos, tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, disponibles para el tratamiento de tumores malignos localizados en el hígado. Entre los procedimientos no quirúrgicos se incluyen técnicas de ablación química como la inyección percutánea de etanol (IPE) y técnicas de ablación termal como la ablación termal por láser. Las conclusiones serán establecidas de acuerdo a las normas de la medicina basada en la evidencia y siguiendo los protocolos de revisión sistemática de la literatura.

Un segundo objetivo es realizar una evaluación económica completa de la técnica de ablación por radiofrecuencia comparándola con aquellos otros procedimientos para los que se considere más útil para establecer la eficiencia de la técnica.

Objetivos específicos

- Determinar la efectividad de la ablación por radiofrecuencia frente a otras tecnologías disponibles para el tratamiento de tumores malignos de hígado. La efectividad se determinará a través de la variable supervivencia total como indicador principal. Como medidas secundarias de efectividad se utilizarán la supervivencia libre de enfermedad y progresión local de la enfermedad.
- Determinar la seguridad de la ablación por radiofrecuencia en términos de mortalidad y complicaciones asociadas a la intervención, entendiéndose por tal aquellas producidas en los 30 días posteriores a la realización del procedimiento.
- Determinar la eficiencia, en términos de coste-efectividad de la ARF, comparándola frente a otro procedimiento no invasivo como la IPE y otro invasivo como la resección quirúrgica, en el tratamiento de tumores primarios de hígado.

Metodología

Revisión sistemática

Búsqueda bibliográfica

En primer lugar se realiza la búsqueda de otras revisiones sistemáticas, o informes de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias previamente publicadas sobre la ablación por radiofrecuencia como tratamiento de tumores localizados en el hígado, para ello se realiza una búsqueda en CRD (Centre for Reviews and Dissemination) del NHS, y en otras páginas web de distintas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se recuperan los estudios originales contenidos en estos documentos que incluyan los criterios de inclusión establecidos.

A continuación se realiza la búsqueda bibliográfica de nuevos estudios originales en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Pascal Biomed y Cinahl, a través de la plataforma OVID.

Por último se realiza una búsqueda manual de referencias en los artículos encontrados para encontrar trabajos adicionales que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Participantes

Se incluyen estudios originales, realizados en humanos, afectados por tumores malignos de hígado, ya sea carcinoma hepatocelular primario o metástasis hepáticas de tumores primarios situados en otras localizaciones, y sometidos a intervención para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Los individuos no deben tener otras localizaciones tumorales tratadas al mismo tiempo que los tumores hepáticos.

Intervención

Los artículos recuperados deben incluir un grupo de pacientes tratados con cualquiera de los sistemas de ablación por radiofrecuencia disponibles en el mercado.

El grupo de control estará compuesto por individuos tratados con cualquier intervención alternativa, sea esta quirúrgica o no quirúrgica.

Resultados

Los estudios incluidos deben recoger información de al menos alguno de los siguientes resultados de la intervención:

Eficacia o efectividad, consideramos como variable principal en la determinación de la efectividad la supervivencia total, además se recogen los resultados de otras variables de efectividad como supervivencia libre de enfermedad y/o progresión local de la enfermedad.

Seguridad, para determinar la seguridad de los distintos procedimientos en estudio se analizan las variables mortalidad asociada a la intervención y morbilidad durante y tras la intervención. Para ello se recogerá la información proporcionada en los artículos originales incluidos en la revisión referida a complicaciones y mortalidad en los 30 días siguientes a la intervención.

Información adicional de otras variables relacionadas con la intervención y que tengan repercusión desde la perspectiva económica, incluyendo tiempo de intervención, tasa de re-operación, re-intervención, tasa de ablación completa, tiempo de hospitalización, calidad de vida y cualquier otra que se considere relevante.

Diseño de estudios

Se incluyen ensayos clínicos aleatorios y cualquier otro tipo de estudio original que incluya al menos un grupo control, siempre que uno de los grupos sea intervenido mediante ablación por radiofrecuencia y el grupo control con cualquier otro tratamiento alternativo. Cuando se considere pertinente se tendrán en cuenta estudios con otros diseños si se estima que pueden aportar algún tipo de información adicional relevante.

Idioma

La búsqueda bibliográfica se realiza sin limitaciones por idioma, para posteriormente recuperar los artículos que cumplen los criterios de inclusión escritos en idioma español o inglés. No obstante si se estima que algún estudio publicado en un idioma distinto a los mencionados, cumple los criterios de inclusión se recupera por si pudiera extraerse información relevante.

Criterios de exclusión

Serán excluidos aquellos estudios que el revisor considere que no se cumplen los criterios de inclusión, así como aquellos estudios que no presenten resultados al menos de diez pacientes en cada uno de los grupos de comparación. Se excluirán también aquellos trabajos en los que los pacientes sean tratados de tumores situados fuera del hígado, en la misma intervención que son tratados los tumores localizados en el hígado.

Estrategia de búsqueda

Se realiza la búsqueda durante la tercera semana de julio (14-18 julio) de 2008 en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline, Embase, Cinahl y Pascal Biomed todas ellas a través de la plataforma electrónica OVID.

Como ejemplo de búsqueda reproducimos la estrategia empleada en Medline:

- 1 Liver Neoplasms/
 - 2 Catheter Ablation/
 - 3 (radiofrequ* or radio-freq* or ARF or rfta).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
 - 4 ((liver or hepat*) adj3 metasta*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
 - 5 1 or 4
 - 6 2 or 3
 - 7 5 and 6
 - 8 limit 7 to (humans and yr="2006 - 2008")
 - 9 limit 8 to (addresses or biography or dictionary or directory or editorial or letter or "review")
 - 10 8 not 9
- (* truncamiento, /término mesh, adj3 juntos en 3 palabras)

La estrategia de búsqueda específica para cada base de datos electrónica puede consultarse en el Anexo 1.

Posteriormente se completó con la búsqueda manual de las referencias incluidas en las publicaciones previamente encontradas en la búsqueda electrónica.

Recuperación de estudios

Cuando se piensa por el título y el resumen que un estudio cumple los criterios de inclusión de la revisión, se recupera el texto completo. Una vez

leído el texto completo el revisor decide si cumple los requisitos para formar parte de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Nivel de evidencia de los estudios incluidos

El nivel de evidencia que aporta cada uno de los estudios incluidos en la presente revisión se graduará de acuerdo a la escala de jerarquía de evidencia utilizada en el informe de evaluación utilizado como punto de partida en la búsqueda bibliográfica, ver anexo 2.

Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos aleatorios incluidos en la revisión se utilizará el listado de verificación incluido en el anexo 3.

Extracción de datos

La información relevante de los diferentes estudios se recoge en una hoja de extracción de datos previamente elaborada a tal fin. Se extraen datos por una parte referidos a las características del estudio y por otra parte se recogen todas aquellas variables de interés para la revisión, seguridad y efectividad clínica.

Presentación de resultados

Una vez recuperada toda la información se presentará agrupada en primer lugar por patología, tumor primario o metástasis y en segundo lugar por técnica utilizada en el grupo control.

Los resultados de la revisión se presentarán como resultados de eficacia / efectividad de la técnica, que se reflejará en medidas como la supervivencia total, supervivencia libre de enfermedad y progresión tumoral local, por otra parte resultados de seguridad donde se recogerán datos de mortalidad hasta el día 30 tras la intervención, y morbilidad tras la intervención. También se recogerán otros resultados relacionados con el procedimiento, como duración de la intervención, estancia hospitalaria, etc.

Evaluación económica

Se revisan los artículos encontrados en la búsqueda realizada, no se lleva a cabo una búsqueda específica de estudios económicos, que incorporen

alguna consideración económica sobre la técnica de ablación por radiofrecuencia. Se presentará de forma resumida los principales resultados de estas publicaciones.

Se lleva a cabo una evaluación económica completa de la técnica de ablación por radiofrecuencia, comparándola por un lado frente a la inyección percutánea de etanol y por otro lado frente a la resección quirúrgica, en ambos casos para tumores primarios de hígado. Los análisis se llevan a cabo de forma independiente porque se considera que los pacientes incluidos en cada uno de ellos no son homogéneos. Se eligen estas dos alternativas para realizar la comparación por considerarlas las más relevantes y estar soportadas por mayor evidencia. Por un lado la comparación frente a la inyección percutánea de etanol nos permite evaluar el tratamiento de los pacientes que no son candidatos a la resección quirúrgica, y por otro lado comparada frente a la resección quirúrgica podemos explorar los resultados de la ablación como alternativa a la primera en casos bien seleccionados.

La evaluación económica completa supone el análisis incremental de los resultados obtenidos en la revisión sistemática de la literatura médica, que sintetice la evidencia sobre efectividad y seguridad alcanzadas con las distintas alternativas, al mismo tiempo que la utilización de recursos sanitarios, y el coste unitario de estos recursos. En el análisis incremental de la efectividad de las técnicas evaluadas se utilizará como unidad de medida los años de vida ganados, por considerar esta la variable relevante para tumores malignos. La perspectiva utilizada en la evaluación es la del Sistema Público de Salud. El horizonte temporal considerado es de 30 años, que nos permitirá tener en cuenta todos los efectos sobre la salud y los costes de las alternativas evaluadas. Como estamos considerando un horizonte temporal de largo plazo utilizaremos una tasa de descuento del 3% anual, propuesta por el grupo de expertos de evaluación económica de nuestro país, para actualizar tanto los costes como los efectos que ocurran a partir del primer ciclo de nuestro modelo.

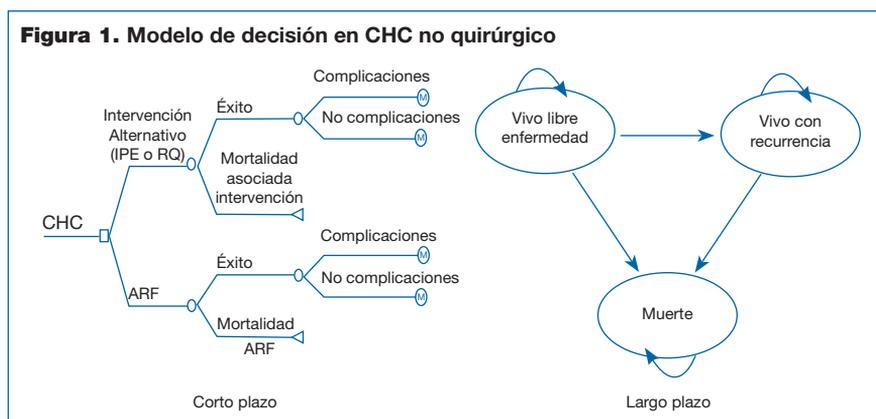
Modelo

Se plantea un modelo, ver figura 1, que recoja la evolución de la enfermedad a lo largo de toda la vida del paciente, para permitir que las diferencias entre las tecnologías comparadas puedan reflejar todas las implicaciones sobre el estado de salud y la utilización de recursos que sobre los pacientes con tumor en el hígado puedan producirse. El modelo comienza con un árbol de decisión que evalúa los resultados a corto plazo de las distintas intervenciones, este plazo comprende hasta el día 30 post-intervención. Un pacien-

te intervenido por cualquiera de las alternativas evaluadas puede tener un proceso sin complicaciones, sufrir complicaciones e incluso fallecer a consecuencia de dicha intervención. Hemos supuesto que la edad de los pacientes que entran en nuestro modelo es de 65 años, similar a la edad media de los distintos estudios incluidos en la revisión.

Los pacientes que sobreviven este periodo pasan a formar parte de un proceso de markov, con ciclo anual, de 30 años de duración, que estima los resultados a largo plazo de las intervenciones alternativas que estamos evaluando. Los estados que conforman el modelo de markov sería, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia de la enfermedad y muerte. Otra asunción que hemos utilizado es que a partir del quinto ciclo posterior a la intervención los pacientes que hayan sobrevivido estarán curados del tumor primario de hígado y por lo tanto la tasa de mortalidad anual a partir de este instante será la de la población general.

Para la elaboración del modelo y el cálculo de los parámetros utilizados en el mismo se han utilizado las aplicaciones informáticas Microsoft Office Excel 2003, TreeAge Pro 2005 y Review Manager 5



Datos de efectividad

Los datos de efectividad de la técnica, ver tabla 1, están obtenidos de los estudios incluidos en la revisión. Las probabilidades de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad para los 5 primeros años, están calculadas a partir de los datos extraídos de los artículos que contemplan cada comparación, como medias de los distintos estudios o mediante la función que

mejor ajuste (R^2 más elevado) a las estimaciones puntuales calculadas como medias, cuando sea necesario por coherencia interna de los datos o falta de información para algún período. En el modelo que compara la ARF y la IPE se ha utilizado exclusivamente la información obtenida de los ensayos clínicos aleatorios. En el modelo que compara la ARF y la RQ, se ha utilizado la información de todos los estudios encontrados, ya que sólo existía un ensayo clínico aleatorio. A partir del quinto año hemos supuesto que los pacientes que habían sobrevivido estaban curados y por lo tanto su tasa de mortalidad sería la misma que la de la población general.

Tabla 1. Valores utilizados para el caso base del modelo

Modelo IPE y ARF en tumores no quirúrgicos				
	Ablación con radiofrecuencia		Inyección percutánea de etanol	
Mortalidad intervención	pM_ARF 0,00	0,01	pM_IPE	
Complicaciones mayores	pCM_ARF 0,02	0,05	pCM_IPE	
Supervivencia libre de enfermedad	pSupLenf1_ARF	0,79	pSupLenf1_IPE	0,69
	pSupLenf2_ARF	0,61	pSupLenf2_IPE	0,42
	pSupLenf3_ARF	0,40	pSupLenf3_IPE	0,19
	pSupLenf4_ARF	0,30	pSupLenf4_IPE	0,15
	pSupLenf5_ARF	0,20	pSupLenf5_IPE	0,11
Supervivencia con recurrencia	pSupCenf1_ARF	0,15	pSupCenf1_IPE	0,21
	pSupCenf2_ARF	0,26	pSupCenf2_IPE	0,29
	pSupCenf3_ARF	0,40	pSupCenf3_IPE	0,44
	pSupCenf4_ARF	0,44	pSupCenf4_IPE	0,42
	pSupCenf5_ARF	0,48	pSupCenf5_IPE	0,40
Hospitalización	hosp_ARF	1,00	hosp_IPE	0,30
Tiempo intervención	t_inter_ARF	1,00	t_inter_IPE	0,25
Número procedimientos	nºproced_ARF 4,10	1,70	nºproced_IPE	
Modelo RQ y ARF en tumores quirúrgicos				
	Ablación con radiofrecuencia		Resección quirúrgica	
Mortalidad intervención	pM_ARF 0,02	0,00	pM_RQ	
Complicaciones mayores	pCM_ARF	0,06	pCM_RQ	0,30
Supervivencia libre de enfermedad	pSupLenf1_ARF	0,72	pSupLenf1_RQ	0,81
	pSupLenf2_ARF	0,59	pSupLenf2_RQ	0,68
	pSupLenf3_ARF	0,45	pSupLenf3_RQ	0,55

Tabla 1. Valores utilizados para el caso base del modelo (continuación)

Modelo RQ y ARF en tumores no quirúrgicas				
	Ablación con radiofrecuencia		Resección quirúrgica	
	pSupLenf4_ARF	0,32	pSupLenf4_RQ	0,42
	pSupLenf5_ARF	0,19	pSupLenf5_RQ	0,29
Supervivencia con recurrencia	pSupCenf1_ARF	0,16	pSupCenf1_RQ	0,08
	pSupCenf2_ARF	0,19	pSupCenf2_RQ	0,12
	pSupCenf3_ARF	0,21	pSupCenf3_RQ	0,16
	pSupCenf4_ARF	0,24	pSupCenf4_RQ	0,20
	pSupCenf5_ARF	0,26	pSupCenf5_RQ	0,24
Hospitalización	hosp_ARF	1,00	hosp_RQ	9,39
Tiempo intervención	t_inter_ARF	1,00	t_inter_RQ	4,00
Número procedimientos	nºproced_ARF	1,40	nºproced_RQ	1,00

Datos de coste

Para la recogida de datos de utilización de recursos hemos utilizado estudios que no han sido incluidos en la revisión, siempre que consideráramos que aportaban información adicional, así como opinión de expertos de nuestro sistema sanitario. En primer lugar se trata de identificar cuales son los recursos que se utilizan en los diferentes tratamientos, para posteriormente medir en que cantidades se consumen y por último obtener un precio unitario de estos recursos. Para identificar los recursos consumidos en las distintas intervenciones se utiliza la información obtenida en la revisión y la aportada por expertos, en comunicación personal, para intentar adaptar los datos a nuestro entorno sanitario. Los datos de precios unitarios de los recursos, tabla 2, están obtenidos para el entorno sanitario español, utilizando diferentes fuentes, contabilidad analítica, tarifas públicas, precios de adquisición de hospitales.

Tabla 2. Precios unitarios utilizados en el análisis

	Costes	Precios unitarios (€)	Fuente
Electrodo de radiofrecuencia	cElect_RFA	970,00	HCSC
Tomografía computerizada	cTC	326,59	B.O. Galicia
Visita de seguimiento	cVisita	50,52	B.O. Galicia
Día ingreso hospitalario planta	cDíaHosp	493,00	Contabilidad analítica C.M.
Hora de quirófano	cHquirofano	988,00	Contabilidad analítica C.M.
Quimioembolización arterial (embolización + adriamicina)	cQEA.	2772,47	B.O. Galicia
Determinación alfafetoproteína	cfetoprot	20,34	B.O. Extremadura

HCSC.- Hospital Clínico San Carlos

B.O. -.- Boletín Oficial

C.M. -.- Comunidad de Madrid

Análisis de sensibilidad

En todos los modelos de evaluación económica existen diversas fuentes de incertidumbre que se deben tener en cuenta a la hora de valorar los resultados. Se evalúa como afecta la incertidumbre en los valores de los parámetros que hemos utilizado en la evaluación económica mediante un análisis de sensibilidad univariante. Dicho análisis consistirá en ir cambiando los valores de cada uno de los parámetros utilizados en el modelo dentro de un rango lógico, y comprobar como afectan estos cambios al resultado de la evaluación. Esto nos permitirá establecer cuales son los parámetros a los que los resultados se muestran más sensibles, al tiempo que determinar si los resultados de nuestro análisis son consistentes. El rango en el que varía cada parámetro procede de los intervalos de confianza calculados en los meta-análisis de la revisión, para los costes unitarios hemos supuesto un margen de variación del 50%. El cálculo de los rangos de variación y los valores utilizados en el análisis de sensibilidad pueden consultarse en el anexo 8.

En el modelo de ARF y RQ se hace también análisis de sensibilidad utilizando exclusivamente la información de efectividad extraída del ensayo clínico aleatorio. Consideramos que este análisis es relevante por ser el estudio menos sujeto a sesgos y de mayor calidad metodológica de los disponibles, aunque suponga dejar de utilizar parte de la información recuperada.

Resultados

Se han encontrado los resúmenes de ocho informes de evaluación de la técnica de ablación por radiofrecuencia¹⁸⁻²⁵. Las conclusiones de los distintos informes sobre la técnica de ablación por radiofrecuencia en tumores hepáticos primarios o metástasis son, en general, coincidentes (puede consultarse un resumen de las principales conclusiones de cada informe en el anexo 4). Según los distintos autores la ARF se muestra como una técnica segura, es al menos igual de efectiva que otras técnicas ablativas, pero no existen datos consistentes que permitan considerarla sustituta de la resección, además en el tratamiento de metástasis no existen resultados que demuestren su efectividad. Se recuperó el texto completo de cinco^{20-22, 24, 25} de estos informes, y se utilizó el que incluía la búsqueda bibliográfica más reciente como base de la presente revisión. Este informe²², realizado por el Registro de Seguridad y Eficacia de nuevos procedimientos y cirugías australiano (ASERNIP), realiza una búsqueda exhaustiva en 14 bases de datos electrónicas y adicionalmente búsqueda manual de las referencias de los estudios incluidos, realizada en abril de 2006. Por lo tanto se incluirán en la presente revisión los estudios originales que forman parte de dicho informe de evaluación y se realizará la búsqueda a partir de la fecha en que aquella fue realizada. El informe de ASERNIP incluía resultados de 24 estudios originales, de éstos, ocho son resúmenes de conferencias o congresos a los que no hemos tenido acceso. Adicionalmente dos estudios no cumplían nuestros criterios de inclusión y de otros dos estudios no pudimos recuperar el texto completo. Por lo tanto en la presente revisión se incluyen 12 estudios originales, cinco de los cuales son ensayos clínicos aleatorios, de los 24 recogidos en el informe de la Agencia australiana.

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos mencionados previamente nos devuelve como resultado un total de 616 estudios. Tras la lectura del título y resumen se consideran potencialmente relevantes 40, que se recuperan para su lectura completa. Tras la lectura completa de la publicación se excluyen 18 artículos por no cumplir los criterios de inclusión / exclusión (consultar anexo 5). Finalmente se incluyen en la revisión 22 nuevos estudios originales. De ellos tres son ensayos clínicos con asignación aleatoria.

Los resultados presentados por los diferentes estudios originales incluidos en el presente informe se presentarán agrupados por tipo de tumor (primario o metastático) y dentro de estos por el tipo de intervención realizada sobre el grupo control.

Ablación por radiofrecuencia comparada con Inyección percutánea de etanol en CHC

La comparación entre la ablación por radiofrecuencia y la inyección percutánea de etanol (IPE) es para la que mayor cantidad de evidencia disponible existe y donde esta es de mayor calidad. Incluimos un total de ocho estudios originales que comprenden cuatro ensayos clínicos con asignación aleatoria entre intervenciones²⁶⁻²⁹ y otros cuatro estudios³⁰⁻³³ que realizan comparación de resultados entre las intervenciones, pero sin asignación aleatoria. Como el número de ECA es importante, para esta comparación presentaremos los resultados obtenidos en los estudios con asignación aleatoria de forma separada a los resultados de los estudios sin asignación aleatoria.

Los ensayos clínicos aleatorios; Lencioni et al. 2003 (Italia), Lin et al. 2004 (Taiwan), Lin et al. 2005 (Taiwan) y Shiina et al. 2005 (Japón) recogen información de un total de 615 pacientes tratados mediante ARF o IPE. Los criterios de inclusión/exclusión vienen especificados de forma clara en todos los estudios salvo el de Lin (2004). En general existen criterios comunes a todos los ECA pacientes con hasta tres carcinomas hepatocelulares, sin invasión vascular ni metástasis extrahepáticas, función del hígado clasificada como Child-Pugh A o B, recuento de plaquetas por encima de 50.000 por milímetro cúbico. Además salvo en el estudio de Shiina, donde no se menciona de forma explícita, se trata de pacientes con cirrosis, sin tratamiento previo del CHC y la localización tumoral está separada una distancia superior a medio centímetro al hilio hepático, conducto biliar o vesícula. Presentamos un breve resumen de las características de cada estudio:

1. Lencioni et al. 2003 (Italia), presentan resultados de 102 pacientes (52 en el grupo de ARF y 50 en el grupo de IPE), con un único tumor de hasta cinco centímetros de diámetro o hasta tres lesiones menores de tres centímetros. La asignación aleatoria se realiza mediante una lista generada por ordenador que permanece oculta al médico que trata a los pacientes. Señala que dos pacientes fueron excluidos del estudio tras la aleatorización en el grupo de ARF. El seguimiento medio (desviación estándar) es de 22,9 ($\pm 9,4$) meses en el grupo ARF y 22,4 ($\pm 8,6$) en el grupo IPE. La calidad evaluada del ensayo clínico es buena, el único criterio que no cumple es el cegamiento de pacientes y clínicos.
2. Lin et al. 2004 (Taiwan), estudian un total de 157 pacientes con hasta tres lesiones CHC de tamaño inferior a cuatro centímetros, distribuidos aleatoriamente en tres grupos (52 ARF, 52 dosis convencional de IPE, 53 dosis alta de IPE). La asignación se mantiene oculta al médico que trata a los pacientes. No indica que el estudio sea ciego. Informa que once pacientes (2 ARF, 6 IPE convencional y 3

IPE alta dosis) que no pudieron completar el tratamiento previsto y se les realizó quimioemolización arterial. El seguimiento medio fue de 24,5 ($\pm 11,3$) en ARF, 23,8 ($\pm 10,4$) en IPE convencional y 24,1 ($\pm 10,7$) en IPE dosis alta. En el listado de verificación obtiene respuesta afirmativa en cinco de las seis preguntas, no indicando si el estudio es ciego para pacientes y clínicos.

3. Lin et al. 2005 (Taiwan), muestran resultados de un total de 187 pacientes (62 ARF, 62 IPE y 63 inyección percutánea de ácido acético) con de uno a tres CHC, de tamaño inferior o igual a tres centímetros. Aunque es el mismo grupo de trabajo que el que realiza el estudio anterior y los periodos de tiempo en que son realizados se superponen, expresan explícitamente que entre los pacientes candidatos a formar parte del estudio fueron excluidos aquellos que participaban en el primero. El médico desconoce la asignación aleatoria entre grupos. El tiempo medio de seguimiento fue de 28 (± 12) meses en el grupo ARF, 26 (± 13) en el grupo IPE. Al igual que los ensayos anteriores, en la evaluación de la calidad obtiene una puntuación de cinco sobre seis, pues tampoco se refiere que el estudio sea doble ciego.
4. Shiina et al. 2005 (Japón), es el ensayo clínico de mayor tamaño con 118 pacientes en el grupo ARF y 114 en el grupo IPE, para un total de 232 pacientes incluidos en su estudio. Incluyen pacientes con hasta tres lesiones CHC de hasta tres centímetros cada una. Describe asignación aleatoria entre grupos en base a una lista generada por ordenador y que no puede utilizarse doble ciego por la naturaleza del estudio. También señala que en diez pacientes (3 ARF, 7 IPE) no se cumplió el protocolo previsto pero se mantuvieron en el estudio ya que el análisis es por intención de tratar. Estudio de calidad buena, cinco sobre seis, en el que se señala de forma explícita que no es posible utilizar el doble ciego por la naturaleza de la intervención.

Efectividad

Supervivencia total

Aunque las tasas de supervivencia total, presentadas como resultado en los estudios, están medidas en diferentes momentos de tiempo, los cuatro ensayos clínicos aleatorios muestran tasas de supervivencia total superiores en el grupo de ARF (ver tabla 3). Estas diferencias alcanzan la significación estadística en tres de los cuatro ECA, en todos excepto el de Lencioni et al., que es el estudio con menor periodo de seguimiento.

Tabla 3. Supervivencia global IPE y ARF en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	IPE (%)	P valor
Lencioni (2003)	1 año	100	96	> 0,05
Lin (2004)		90	85 ^I	= 0,014
Lin (2005)		93	88 ^{II}	
Lencioni (2003)	2 años	98	88	> 0,05
Lin (2004)		82	61 ^I	= 0,014
Lin (2005)		81	63 ^{II}	
Lin (2004)	3 años	74	50 ^I	= 0,014
Lin (2005)		74	55 ^{II}	
Shiina (2005)	4 años	74	57	= 0,02

I.- Análisis por intención de tratar

II. Análisis por tratamiento realizado

Progresión local de la enfermedad

La forma en que se presentan los resultados de esta variable es diferente entre los distintos ensayos clínicos. Unos presentan tasas de progresión local, mientras otros ofrecen resultados de supervivencia libre de progresión local. En la tabla 4 hemos calculado la supervivencia libre de progresión local para expresarlo de forma uniforme. A parte de la forma de informar sobre el resultado de esta variable, hay que destacar que todos los estudios encuentran que la progresión local de la enfermedad es inferior, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de ablación por radiofrecuencia.

Tabla 4. Supervivencia libre de progresión local de la enfermedad IPE y ARF en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	IPE (%)	P valor
Lencioni (2003)	1 año	98	83	= 0,002
Lin (2004)*		88	77 ^I	= 0,012
Lin (2005)*		90	79 ^{II}	
Lencioni (2003)	2 años	96	62	=0,002

Tabla 4. Supervivencia libre de progresión local de la enfermedad IPE y ARF en CHC (continuación)

Estudio	Tiempo	ARF (%)	IPE (%)	P valor
Lin (2004)*	2 años	82	55 ^I	= 0,012
			67 ^{II}	
Lin (2005)*		86	66	= 0,012
Lin (2004)*	3 años	82	55 ^I	= 0,012
			67 ^{II}	
Lin (2005)*		86	66	= 0,012
Shiina (2005)*	4 años	98	89	= 0,006

*Calculado por los revisores a partir datos del estudio, como 1-tasa de progresión local de la enfermedad.

I.- Análisis por intención de tratar

II. Análisis por tratamiento realizado

Supervivencia libre de enfermedad

Al igual que sucede con la progresión local, la ablación por radiofrecuencia consigue resultados superiores de forma estadísticamente significativa en los cuatro ensayos clínicos incluidos en la revisión para la variable supervivencia libre de enfermedad, ver tabla 5.

Tabla 5. Supervivencia libre de enfermedad IPE y ARF en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	IPE (%)	P valor
Lencioni (2003)	1 año	86	77	= 0,012
Lin (2004)		78	61 ^I	= 0,019
			63 ^{II}	
Lin (2005)		74	70	= 0,038
Lencioni (2003)	2 años	64	43	= 0,012
Lin (2004)		59	42 ^I	= 0,019
			45 ^{II}	
Lin (2005)		60	41	= 0,038
Lin (2004)	3 años	37	17 ^I	= 0,019
			20 ^{II}	
Lin (2005)		43	21	= 0,038
Shiina (2005)	4 años	30	15	= 0,006

I.- Análisis por intención de tratar

II. Análisis por tratamiento realizado

Seguridad

Mortalidad a 30 días

En ninguno de los ensayos clínicos aleatorios se indica que se hayan producido fallecimientos en algún grupo relacionados con la intervención efectuada.

Complicaciones

Por lo que se refiere a otro tipo de complicaciones asociadas al procedimiento realizado, Lencioni et al. indican que 13 de 50 (26%) experimentan dolor intra o post IPE que requiere el uso de analgesia, frente a 15 de 52 (29%) en ARF. Fiebre superior a 38,5° C 5 de 50 (10%) pacientes IPE, frente a 10 de 52 (19%) de los pacientes ARF. Además en el grupo ARF, cuatro pacientes experimentaron derrame pleural resuelto de forma espontánea y otros tres anastomosis arteriovenosa asintomática. En el grupo IPE un paciente sufrió una trombosis química de la vena porta. En el estudio Lin et al., 2004 como complicaciones tan solo refiere dolor que requiere analgesia y derrame pleural en el grupo ARF. En el estudio Lin et al., 2005, se recogen las complicaciones indicadas en la tabla 6, de las cuales considera complicaciones mayores dos pacientes con derrame pleural que evoluciono a hemotórax y el paciente con sangrado que requirió cirugía reparadora, en total como complicaciones mayores en el grupo ARF tiene una tasa del 4,8% (3 de 60), frente al 0% en IPE. Por último en Shiina et al. señalan como complicaciones comunes en ambos grupos el dolor que requiere analgesia y la fiebre superior a 37,5° C durante al menos tres días. Respecto a lo que considera complicaciones mayores, el resto de las que considera, no encuentra diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 6. Complicaciones IPE y ARF en CHC

Estudio	Tipo complicación	ARF	IPE
Lencioni (2003)	Dolor requiere analgesia	15/52 (29%)	13/50 (26%)
	Fiebre > 38,5°	10/52 (19%)	5/50 (10%)
	Derrame pleural	4/52 (8%)	0
	Anastomosis arteriovenosa	3/52 (6%)	0

Tabla 6. Complicaciones IPE y ARF en CHC (continuación)

Estudio	Tipo complicación	ARF	IPE
Lencioni (2003)	Trombosis vena porta	0	1/50 (2%)
Lin (2004)	Dolor requiere analgesia	3/52 (6%)	1/52 (2%)
	Derrame pleural	1/52 (2%)	3/53 (6%)
Lin (2005)	Dolor requiere analgesia	3/60 (5%)	0
	Derrame pleural	3/60 (5%)	0
	Lesión gástrica con sangrado	1/60 (2%)	0
Shiina (2005)	Dolor requiere analgesia	60/118 (51%)	60/114 (53%)
	Fiebre > 37,5°	51/118 (43%)	49/114 (43%)
	Ictericia transitoria	1/118 (1%)	0
	Infarto hepático	1/118 (1%)	0
	Diseminación tumoral	3/118 (3%)	2/114 (2%)
	Absceso hepático Quemadura	0 1/118 (1%)	1/114 (1%) 0

Otras variables de interés

Número de tratamientos, en el estudio de Lencioni et al. tras el primer ciclo de tratamiento IPE (con una media de $5,4 \pm 1,6$ sesiones) se obtuvo una respuesta tumoral completa del 82%, siendo necesario un nuevo ciclo en 13 lesiones, tras el cual en cuatro lesiones no se consiguió respuesta tumoral completa. En el grupo de ARF tras la primera sesión se obtiene respuesta tumoral completa en el 91% de las lesiones, necesiéndose una nueva sesión en seis lesiones, de las que una no obtuvo la remisión tumoral completa. Se practicaron una media de $1,1 \pm 0,5$ sesiones por lesión. Lin et al., 2004 tras dos cursos de tratamiento se considera que alcanzan la remisión tumoral completa el 96% de las lesiones tratadas con ARF (media de sesiones $1,6 \pm 0,4$), frente al 88% de las tratadas con IPE (media de sesiones $6,5 \pm 1,6$). Lin et al., 2005 obtienen una remisión tumoral completa en el 96,1% de los tumores con ARF, para lo cual necesita una media de 1,3 sesiones por tumor, mientras que en el grupo IPE la tasa es del 88,1% con una media de 4,9 sesiones. Shiina et al. señalan que encuentra diferencias significativas respecto al número de sesiones de tratamiento entre ARF y IPE, $2,1 + 1,3$ frente a $6,4 \pm 2,6$ respectivamente.

El tiempo medio de ingreso hospitalario tras el inicio del tratamiento es inferior para el grupo de IPE en los dos ensayos de Lin et al., $1,7 \pm 0,4$ frente a $4,2 \pm 1,9$ para el estudio del año 2004 y $1,6 \pm 0,3$ frente a $4,4 \pm 1,8$ en el estudio del año 2005. Shiina et al. por el contrario indican que el tiempo de hospitalización es inferior para el grupo ARF, $10,8 \pm 5,5$ días que en IPE $26,1 \pm 9,9$ días.

Además de los ensayos clínicos aleatorios, encontramos otros cuatro estudios controlados que comparan la inyección percutánea de etanol y la ablación por radiofrecuencia:

1. Livraghi et al. 1999 (EE.UU), exponen resultados de 86 (44 en el grupo IPE y 42 en el grupo ARF) pacientes cirróticos consecutivos tratados entre julio de 1995 y julio de 1997 de CHC menores de 3 cm. A los pacientes no se les decía mediante que técnica iban a ser intervenidos hasta que aceptaban participar en el estudio. La asignación entre grupos se hace en función de la distancia al hospital del domicilio del paciente.
2. Luo et al. 2005 (China), muestran datos de 255 pacientes que entre agosto 1999 y mayo de 2005 recibieron tratamiento mediante IPE, ARF o su combinación, para carcinoma hepatocelular. Nosotros presentamos los resultados de las intervenciones realizadas de forma aislada para tumores inferiores a 3cm. de diámetro, 71 pacientes en el grupo de IPE y 118 en el grupo ARF.
3. Seror et al. 2006 (Francia), informan sobre los resultados de 117 pacientes con hasta 3 lesiones CHC de hasta 5 cm. y contraindicados para resección. Entre enero de 1996 y diciembre de 2000 son tratados mediante IPE (n=57) por no estar disponible la ARF y a partir de esa fecha y hasta octubre de 2002 tratan mediante ARF a 60 pacientes.
4. Morimoto et al. 2007 (Japón), presentan resultados de 153 pacientes tratados en su centro durante el periodo que va de mayo de 2000 a marzo de 2005, de carcinoma hepatocelular solitario o hasta 3 nódulos, de hasta 5 cm. en pacientes que no son candidatos a resección quirúrgica. Es un estudio prospectivo con criterios de indicación para cada una de las intervenciones en donde 43 pacientes se incluyen en la rama IPE y 110 en la ARF.

Los principales resultados de estos estudios se presentan a continuación.

Efectividad

Supervivencia total

La supervivencia total (tabla 7) es presentada en tres de los cuatro estudios, aunque de forma distinta. El único estudio que señala que mediante al ARF

la tasa de supervivencia alcanzada es superior de forma estadísticamente significativa a la lograda con IPE es el de Seror et al. Luo et al. también ofrecen tasas de supervivencia superiores en el grupo de ARF pero no indican si esta diferencia alcanza significación estadística. Por último Morimoto et al. no encuentran que la supervivencia se asocie con el tratamiento realizado ni en el análisis univariante, ni en el multivariante.

Tabla 7. Supervivencia global IPE y ARF en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	IPE (%)	P valor
Seror (2006)	1 año	96,6	89,4	< 0,05
Luo (2005)	1 año	94,6	80,0	
Seror (2006)	2 años	91,2	70,8	< 0,05
Luo (2005)	2 años	73,2	60,4	
Luo (2005)	3 años	63,5	52,5	
Luo (2005)	5 años	46,4	33,3	

Progresión local de la enfermedad

Nuevamente la forma de presentar resultados para esta variable difiere entre los dos estudios que presentan este resultado, Morimoto et al. ofrecen cifras de recurrencias 58/110 (53%) pacientes en ARF y 25/43 (58%) en el grupo IPE las habían sufrido en el momento del análisis. Por su parte Seror et al. presentan cifras de supervivencia libre de progresión local en distintos instantes de tiempo (tabla 8).

Tabla 8. Supervivencia libre progresión local IPE y ARF en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	IPE (%)	P valor
Seror (2006)	1 año	88,3	76,9	< 0,05
	2 años	80,4	68,5	< 0,05

Supervivencia libre de enfermedad

Sólo el estudio de Seror et al. expone resultados para esta variable, encontrando que los pacientes tratados mediante ARF sobreviven libres de en-

fermedad durante más tiempo que los tratados mediante IPE, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 9. Supervivencia libre enfermedad IPE y ARF en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	IPE (%)	P valor
Seror (2006)	1 año	78,3	64,2	< 0,05
	2 años	71,1	48,6	< 0,05

Seguridad

Mortalidad a 30 días

No se refieren fallecimientos asociados a la intervención en ninguno de los estudios analizados.

Complicaciones

Dos estudios ofrecen información de las complicaciones asociadas al procedimiento, tabla 10. La aparición de complicaciones es más frecuente en los pacientes tratados mediante ARF.

Tabla 10. Complicaciones IPE y ARF en CHC

Estudio	Tipo complicación	ARF	IPE
Livraghi (1999)	Dolor requiere analgesia	2/42 (5%)	1/44 (2%)
	Hemotórax	1/42 (2%)	0
	Sangrado intraperitoneal	1/42 (2%)	0
	Derrame pleural	1/42 (2%)	0
	Colecistitis	1/42 (2%)	0
	Hemobilia	1/42 (2%)	0
Seror (2006)	Hematoma subcapsular	4/60 (7%)	1/57 (2%)
	Derrame pleural	1/60 (2%)	0
	Dilatación conducto biliar	1/60 (2%)	0
	Ascitis	1/60 (2%)	1/57 (2%)
	Trombosis rama portal	0	2/57 (4%)
	Neumotórax	1/60 (2%)	0
	Quemadura colon	1/60 (2%)	0

Otras variables de interés

Los cuatro estudios sin asignación aleatoria ofrecen cifras de respuesta tumoral completa tras el tratamiento (tabla 11). Se considera que se ha conseguido la respuesta tumoral completa cuando no se observa residuos tumorales en prueba de imagen que se realiza normalmente al mes del tratamiento. Todos los estudios obtienen mejores resultados en esta variable para los pacientes tratados con ARF.

Estudio	Tipo complicación	ARF	IPE
Livraghi (1999)	Tumores	47/52 (90%)	48/60 (80%)
Morimoto (2007)	Pacientes	90/110 (82%)	35/43 (81%)
Seror (2006)	Tumores	71/72 (98,5%)	69/72 (96%)
Luo (2005)	Tumores	88/93 (94,6%)	66/85 (77,6%)

Ablación por radiofrecuencia comparada con Inyección percutánea de ácido acético en CHC

Para la comparación de los resultados obtenidos en el tratamiento de carcinoma hepatocelular entre la ARF y la inyección percutánea de ácido acético (IPAA) se ha encontrado un único ensayo clínico aleatorio²⁸. Se trata del estudio de Lin et al. 2005, ya incluido en el apartado de comparación frente a la inyección percutánea de etanol. Es un ensayo clínico aleatorio de tres ramas realizado en Taiwan cuyos criterios de inclusión fueron: pacientes adultos con de una a tres lesiones CHC de hasta tres centímetros de diámetro, las lesiones debían estar localizadas a una distancia de un centímetro de la vesícula biliar o del hilio hepático, ausencia de invasión vascular o metástasis extrahepática, cirrosis clasificada como Child-Pugh clase A o B, tiempo de protrombina menor en tres segundos a los valores control, cuenta de plaquetas superior a 50.000/mm³ y sin tratamiento previo de CHC. Se reclutaron pacientes entre abril del año 2000 y junio de 2002. Mediante una lista de números aleatorios generada por ordenador fueron asignados 62 al grupo de ARF y 63 al grupo de IPAA, esta asignación permanece oculta al médico que trata a estos pacientes. Indica que dos pacientes en el grupo de ARF y tres en el de IPAA fueron

perdidos durante el seguimiento debido a que recurrieron de sus lesiones y optaron por tratamiento a base de hierbas chinas. No se realiza ninguna alusión a que se haya utilizado algún tipo de enmascaramiento durante el ensayo. Se trata de un ensayo clínico considerado de buena calidad, puesto que cumple cinco de las seis cuestiones evaluadas.

Efectividad

Supervivencia total

Los autores indican que un total de diez pacientes en el grupo de ablación por radiofrecuencia y quince en el grupo de inyección de ácido acético fallecieron durante el seguimiento. Las tasas de supervivencia total a uno, dos y tres años fueron 93%, 81% y 74% en la rama del ensayo asignada a ARF y 90%, 67% y 53% en el tratado mediante IPAA, alcanzando la diferencia significativa estadística ($p = 0,038$). Este resultado se ve reforzado en el análisis multivariante donde los únicos factores relacionados con la supervivencia total que encontraron fueron: el método de tratamiento realizado, el tamaño del tumor y el grado de Edmondson.

Progresión local de la enfermedad

Fue la variable considerada como objetivo principal del ensayo clínico aleatorio, en función de la que se calculo el tamaño muestral. En un seguimiento mediano de 35 meses la tasa de progresión local de la enfermedad fue un 13,3% (8 de 60) entre los tratados con ARF y 29,3% (17 de 58) en los tratados con (IPAA). Las tasas de progresión local a uno, dos y tres años fueron 10%, 14% y 14% frente a 14%, 31% y 31% en los grupos ARF y IPAA respectivamente. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p=0,017$).

Supervivencia libre de enfermedad

La ARF también se muestra como un tratamiento más efectivo que la IPAA en términos de supervivencia libre de enfermedad. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad indicadas en el estudio de Lin et al., a uno, dos y tres años fueron 74%, 60% y 43% en el caso de los tratados con ARF y 71%, 43% y 23% para los tratados con IPAA ($p = 0,041$).

Seguridad

Mortalidad a 30 días

En el único estudio encontrado que compara estas dos intervenciones no se indica que se produjeran fallecimientos relacionado con la intervención realizada a los pacientes, en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Complicaciones

Respecto a otras complicaciones, los autores consideran que tres de los 62 pacientes tratados con ARF sufrieron alguna complicación mayor (dos hemotórax y uno perforación gástrica) por ninguno en el grupo IPAA, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,035$). Además otros tres pacientes en el grupo de ablación con radiofrecuencia sufrieron dolor intenso que requirió de analgesia y otro más derrame pleural. En el grupo de inyección de ácido acético tres pacientes necesitaron analgesia debido al dolor intenso.

Otras variables de interés

Además de las variables relacionadas con la efectividad y seguridad reflejadas anteriormente, el estudio de Lin et al. 2005, señala en relación con la intervención, que los pacientes tratados con ablación por radiofrecuencia estuvieron de ingresados en el hospital una media de 4,2 días una vez iniciado el tratamiento, superior de forma estadísticamente significativa ($p<0,01$) a los 2,2 días que estuvieron ingresados de media los pacientes tratados con IPAA. También indican que en media fueron necesarios 1,3 tratamientos por tumor de ARF, por 2,5 de IPAA, esta diferencia también es estadísticamente significativa ($p<0,01$).

Ablación por radiofrecuencia comparada con terapia de coagulación por microondas en CHC

Como resultado de la revisión se han recuperado un ensayo clínico aleatorio³⁴ y otros tres estudios³⁵⁻³⁷ que realizan comparación entre la ablación por radiofrecuencia y la terapia de coagulación por microondas (TCM).

El ensayo clínico aleatorio, Shibata et al. 2002 (Japón)³⁴, incluye 72 pacientes consecutivos tratados entre marzo de 1999 y octubre de 2000 en el

Departamento de Radiología. No manifiesta expresamente criterios de inclusión y exclusión, únicamente señala que los candidatos a terapia de ablación son pacientes con carcinoma hepatocelular solitario menor de 4 cm. o que tuvieran hasta tres nódulos de hasta 3 cm. de diámetro. La asignación entre los grupos se realizó mediante sobres cerrados, distribuyendo 36 pacientes en cada grupo. Se explicaba a los pacientes que los resultados esperados de ambas intervenciones en cuanto al control local de la enfermedad eran los mismos. No se indica si el ensayo es ciego o no, ni tampoco que se produjeran violaciones del protocolo de asignación entre grupos. En el listado de verificación utilizado para evaluar su calidad obtiene un puntuación de cinco sobre seis.

Además de este ensayo clínico aleatorio se han encontrado otros tres estudios con grupo control con las siguientes características:

1. Lu et al. 2005 (China)³⁵, presentan los resultados de 49 pacientes tratados con TCM entre agosto de 1997 y marzo de 2000 y 53 pacientes tratados con ARF entre marzo de 2000 y julio de 2002. Los criterios de exclusión establecidos fueron presencia de más de 5 nódulos, o alguno de ellos con un diámetro mayor de 8 cm., invasión vascular, metástasis distantes o propagación en ganglios linfáticos y función hepática Child-Pugh clase C.
2. Ohmoto et al. 2006 (Japón)³⁶, comparan los resultados de 48 pacientes tratados por ARF, con un electrodo de 2 cm. de punta refrigerada, entre agosto de 2001 y septiembre de 2005, con los obtenidos en 70 pacientes tratados con TCM entre junio de 1997 y enero 2005. El tamaño de las lesiones debía ser inferior a 3 cm. en su máximo diámetro.
3. Ohmoto et al. 2007 (Japón)³⁷, este trabajo es de los mismos autores que el anterior y los periodos temporales de ambos se superponen, por lo que puede que algunos casos formen parte de ambos estudios. Para este incluyen 24 pacientes tratados entre febrero de 2002 y febrero de 2006 por ARF, con un electrodo de 2 cm. de punta refrigerada y 39 pacientes que entre junio de 1998 y diciembre de 2005 fueron tratados con TCM. En este estudio incluyen los tumores hepáticos de tamaño inferior a 2 cm.

Efectividad

Supervivencia total

El ensayo clínico aleatorio³⁴ no incluye entre sus resultados cifras de supervivencia global. Los resultados de los tres estudios comparativos pueden

verse en la tabla 12. El estudio de Lu et al.³⁵ no encuentra que la diferencia en la tasa de supervivencia total sea estadísticamente significativa, a pesar de ser superiores en todos los periodos para el grupo tratado mediante la terapia de coagulación por microondas. En sentido contrario, los dos estudios realizados por el equipo de Ohmoto et al.^{36,37}, sí que detectan que los pacientes tratados con ablación por radiofrecuencia tienen mayor supervivencia total que los tratados con TCM, de forma estadísticamente significativa. Hay que aclarar que el estudio publicado en el año 2006, Ohmoto y sus colegas no expresan las tasas de supervivencia total para el grupo TCM, aunque presentan las curvas de supervivencia y el valor de la p.

Tabla 12. Supervivencia libre enfermedad TCM y ARF en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	TCM (%)	P valor
Lu (2005)	1 año	71,7	81,6	>0,05
Ohmoto (2006)	1 año	96,0	No indicado	0,041
Ohmoto (2007)	1 año	100	82,6	0,028
Lu (2005)	2 años	47,2	61,2	>0,05
Ohmoto (2006)	2 años	92,0	No indicado	0,041
Ohmoto (2007)	2 años	83,3	67,4	0,028
Lu (2005)	3 años	37,6	50,5	>0,05
Ohmoto (2006)	3 años	77,0	No indicado	0,041
Ohmoto (2007)	3 años	62,5	52,2	0,028
Lu (2005)	4 años	24,2	36,8	>0,05
Ohmoto (2007)	4 años	62,5	38,6	0,028

Progresión local de la enfermedad

El ensayo clínico con asignación aleatoria³⁴ señala unas tasas de progresión local de la enfermedad al año y a los dos años del 4 y 10% en el grupo ARF frente a tasas del 12 y 24% en la TCM, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas ($p=0,20$).

Por su parte Lu et al.³⁵ indican que la tasa de progresión local es superior para el grupo de ARF 20,9% frente al 11,8% de la TCM, pero tampoco esta diferencia alcanza significación estadística ($p=0,12$). Por último los dos estudios de Ohmoto et al.³⁶⁻³⁷ encuentran que la progresión local de la enfermedad es inferior de forma estadísticamente significativa en el grupo ARF. En el estudio publicado en el año 2006 indican que en el tercer año un 15% de los pacientes del grupo de ARF habían sufrido progresión local de

la enfermedad y que esta tasa era inferior estadísticamente ($p=0,042$) que la del grupo tratado mediante TCM. En el estudio del año 2007 las tasas de recurrencia local en el cuarto año son de 8,2% y 21,1% ($p=0,012$) para los grupos intervenidos con ARF y TCM, respectivamente.

Supervivencia libre de enfermedad

La manera de informar de esta variable difiere en cada uno de los estudios. El ensayo clínico aleatorio no ofrece ninguna consideración de esta medida de resultado. Tan sólo el estudio Lu et al. 2005³⁵ proporciona resultados de supervivencia libre de enfermedad sin encontrar diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, entre ambos grupos, ver tabla 13. Otra información que ofrecen los tres estudios³⁵⁻³⁷ es de tasas de recurrencia distante, que unido a las tasas de recurrencia local nos permiten hacernos una idea de la supervivencia libre de enfermedad. En ninguno de los trabajos se encuentra que las diferencias entre los grupos de intervención sean estadísticamente significativas, ver tabla 14.

Tabla 13. Supervivencia libre enfermedad ARF y TCM en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	TCM (%)	P valor
Lu (2005)	1 año	37,2	45,9	>0,05
Lu (2005)	2 años	20,7	26,9	>0,05
Lu (2005)	3 años	15,5	26,9	>0,05

Tabla 14. Recurrencia a distancia ARF y TCM en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	TCM (%)	P valor
Ohmoto (2006)	1 año	32	No indicado	>0,05
Ohmoto (2007)	1 año	29,3	31,5	>0,05
Ohmoto (2006)	2 años	62	No indicado	>0,05
Ohmoto (2007)	2 años	52,4	58,1	>0,05
Ohmoto (2006)	3 años	62	No indicado	>0,05
Ohmoto (2007)	3 años	68,3	71,6	>0,05
Ohmoto (2007)	4 años	68,3	77,9	>0,05
Lu (2005)	Final seguimiento	75,6	69,4	>0,05

Seguridad

Mortalidad 30 días

No se han producido fallecimientos relacionados con la intervención en ninguno de los grupos de tratamiento.

Complicaciones

Sin considerar complicaciones asociadas al procedimiento el dolor y la fiebre que son padecidos por la mayoría de los pacientes en ambos grupos, el resultado agregado de los cuatro estudios supone unas cifras totales de complicaciones en 11 de 161 (6,8%) pacientes tratados con ARF y en 81 de 194 (41,8%) de los tratados por TCM, tabla 15. Aunque conviene aclarar que son los dos estudios de Ohmoto et al. los que más contribuyen a que esta diferencia sea tan pronunciada. En el ensayo clínico aleatorio la tasa de complicaciones es del 3% en el grupo de ARF y de un 11% en TCM.

Estudio	Tipo complicación	ARF	TCM
Shibata (2002)	Total	1/36	4/36
	Dolor abdominal prolongado	1/36	0
	Absceso hepático	0	1/36
	Colangitis	0	1/36
	Absceso subcutáneo	0	1/36
	Hematoma subcapsular	0	1/36
Lu (2005)	Total	3/53	4/49
	Quemadura piel	2/53	0
	Infección herida de punción	1/53	0
	Colección subcapsular	0	2/49
	Secreción punción	0	2/49
Ohmoto (2006)	Total	4/48	42/70
	Lesiones conducto biliar	2/48	11/70
	Derrame pleural	1/48	9/70

Tabla 15. Complicaciones ARF y TCM en CHC (Continuación)

Estudio	Tipo complicación	ARF	TCM
Ohmoto (2006)	Ascitis	0	7/70
	Quemadura piel	1/48	5/70
	Reflujo vago-vagal	0	3/70
	Absceso hepático	0	2/70
	Sangrado intraperitoneal	0	2/70
	Infarto hepático	0	1/70
	Trombo portal	0	1/70
	Peritonitis biliar	0	1/70
Ohmoto (2007)	Total	3/24	31/39
	Lesiones conducto biliar	1/24	9/39
	Derrame pleural	0	6/39
	Ascitis	0	4/39
	Quemadura piel	1/24	3/39
	Reflujo vago-vagal	1/24	2/39
	Absceso hepático	0	2/39
	Sangrado intraperitoneal	0	2/39
	Infarto hepático	0	1/39
	Trombo portal	0	1/39
	Peritonitis biliar	0	1/39

Otros

Otros resultados de interés respecto al procedimiento: el ensayo clínico aleatorio de Shibata et al. 2002 recoge que son estadísticamente significativas la diferencia en el número de sesiones de tratamiento por nódulo, $1,1 \pm 0,46$ frente a $2,4 \pm 1$ ($p < 0,01$), siendo necesarias menos sesiones para ARF, también en cuanto a la duración media de la sesión 53 ± 16 comparado con 33 ± 11 minutos ($p < 0,01$) favorable en este caso a la TCM, finalmente en el grupo ARF se consigue la ablación completa de 96% de los tumores por el 89% en TCM ($p = 0,26$). En cuanto a esta última variable Lu et al. 2005, presentan resultados de 93,1% y 94,9 ($p = 0,75$) en las alternativas de ARF y TCM respectivamente.

En lo referente al número de sesiones necesarias de tratamiento los estudios de Ohmoto et al. 2006 ($1,8\pm 0,6$ frente a $2,7\pm 1,0$, $p<0,001$) y 2007 ($1,5\pm 0,8$ frente a $2,5\pm 1,3$, $p<0,001$) indican que son necesarios menor número de sesiones en ARF comparado con la TCM.

Ablación por radiofrecuencia comparada con ablación termal por láser en CHC

Se ha encontrado un único estudio³⁸ comparando la técnica de ablación por radiofrecuencia frente a la ablación termal por láser (ATL).

Se trata de un ensayo clínico aleatorio, Ferrari et al. 2007³⁸, desarrollado en Italia, en el que un total de 81 pacientes cirróticos diagnosticados de carcinoma hepatocelular son asignados a los grupos de tratamiento mediante un software de aleatorización. Previamente a la asignación aleatoria se había clasificado a los pacientes en dos grupos utilizando la clasificación Child-Pugh. Los criterios de inclusión son pacientes con una única lesión de hasta 4 cm. de diámetro, o hasta 3 lesiones de hasta 3 cm de diámetro, no tratados previamente de carcinoma hepatocelular. Edad entre 19 y 82 años y función cardíaca y pulmonar y nivel de rendimiento entre 0 y 2 según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Como criterios de exclusión sería función hepática clase Child-Pugh C o presencia de cirrosis gravemente descompensada. No expresa en ningún momento que el estudio sea ciego, siendo este el criterio que no cumple del listado de verificación que mide la calidad del estudio. Al grupo de ARF fueron asignados 40 pacientes y 41 al grupo de ablación termal por láser.

Efectividad

Supervivencia total

Los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia global, como puede verse en la tabla 16, son superiores en todos los periodos para el grupo tratado mediante ARF, pero sin alcanzar la diferencia significación estadística ($p=0,3299$).

Tabla 16. Supervivencia total ARF y ATL en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	ATL (%)	P valor
Ferrari (2007)	1 año	92,2	88,6	p>0,05
	2 años	75,0	70,4	p>0,05
	3 años	61,3	56,6	p>0,05
	4 años	54,6	40,2	p>0,05
	5 años	40,9*	22,9	p>0,05

*valor a los 55 meses

Progresión local de la enfermedad

Los autores presentan las cifras de pacientes que al final del periodo de seguimiento habían sufrido de progresión local de la enfermedad, 8/41 (20%) pacientes en el grupo de ablación termal con láser y en 7/40 (18%) del grupo de ablación por radiofrecuencia. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Supervivencia libre de enfermedad

Se presentan cifras de recurrencia intrahepática, diferenciando entre progresión tumoral local, expresada en el apartado anterior y nuevo foco tumoral dentro del hígado. En conjunto para el grupo de ATL 11/41 (27%) sufren alguna recurrencia intrahepática, por 9/40 (23%) en el grupo de ARF, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Otra información relacionada con esta variable de resultado presentada en este estudio es el tiempo medio libre de enfermedad que resulta ser $15,45 \pm 7,99$ y $17,78 \pm 8,52$ meses, para los grupos ATL y ARF respectivamente.

Seguridad

En cuanto a la seguridad de los procedimientos los autores indican que no se produjeron muertes, ni complicaciones mayores o menores, ni diseminación tumoral, relacionadas con el procedimiento en ninguno de los dos grupos.

Otros

Tras la primera sesión se obtuvo respuesta tumoral completa en 35/45 (78%) nódulos en el grupo de ablación láser y en 47/50 (94%) de los nódulos tratados con ARF, esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,03$).

Ablación por radiofrecuencia comparada con quimioembolización arterial en CHC

En total se han incluido cuatro estudios que realizan la comparación entre ablación por radiofrecuencia con quimioembolización arterial (QEA). Se trata de un ensayo clínico aleatorio³⁹ y de otros tres estudios⁴⁰⁻⁴² sin aleatorizar que presentan resultados comparativos para ambas técnicas.

El estudio de Cheng et al. 2008³⁹, es un ensayo clínico aleatorio realizado en China entre enero 2001 y mayo 2004, en el que los pacientes con CHC que cumplían los criterios de inclusión eran distribuidos entre los grupos de estudio de acuerdo a una lista de números aleatorios generada por ordenador, y estratificada de acuerdo a la clasificación de Okuda, para asegurar grupos equilibrados. Los criterios de inclusión eran (1) no indicación de resección quirúrgica, (2) hasta 3 lesiones de entre 3 y 7,5 cm en el mayor diámetro, (3) lesiones localizadas al menos a medio centímetro de hilio hepático, vesícula biliar o conductos biliares comunes, y (4) sin tratamiento previo de CHC. Los criterios de exclusión eran función hepática Child-Pugh clase C, edad mayor de 75 años, trombosis de la vena porta, metástasis extrahepáticas, tumores infiltrativos y dispersos, hemorragia gastrointestinal en el mes anterior, ascitis refractaria, fallo renal, problemas de coagulación, enfermedad en estado terminal, o contraindicación a cisplatino. Entran en el estudio 291 de los 1378 pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular en su hospital en esas fechas. Siendo asignados 100 a la rama ARF, 95 a la QEA, y 96 QEA seguida de ARF. Indican que seis pacientes (dos en cada grupo se retiraron del estudio), otros dos (uno en el grupo QEA y otro ARF+QEA) fallecieron antes de iniciar el tratamiento y por último dos pacientes del grupo ARF y otros dos del grupo ARF+QEA, realmente sólo recibieron QEA, pero se analizaron según el principio de intención de tratar. Los resultados que recogeremos en nuestra revisión son los referentes a los grupos de los tratamientos ARF y QEA realizados de forma aislada. Consideramos que es un ensayo de buena calidad, cinco sobre seis respuestas afirmativas. Manifiestan expresamente que la naturaleza del tratamiento impide que el estudio sea doble ciego.

Además del ensayo clínico aleatorio se encuentran otros 3 estudios controlados, todos ellos realizados en centros asiáticos:

1. Hsieh et al. 2004 (China)⁴⁰, incluye datos de 100 pacientes tratados entre octubre de 2000 y julio de 2003, con confirmación histológica de carcinoma hepatocelular primario, Child-Pugh clase B o C y en los que no estaba indicada la resección quirúrgica. 40 pacientes fueron intervenidos por ARF y 20 por QEA, que se indicaba cuando los tumores tenían tamaño superior a 5 cm. o cuando existían más de 3 lesiones. También se incluye un grupo de tratamiento conservador.

2. Chok et al. 2006 (Hong Kong)⁴¹, estudia pacientes con carcinoma hepatocelular no indicado para resección quirúrgica, tratados por QEA (n=40) o ARF (n=51), entre febrero de 2001 y marzo de 2004. Incluyen pacientes con menos de 4 lesiones y de tamaño inferior a 5 cm.
3. Murakami et al. 2007 (Japón)⁴², informa de los datos de 258 pacientes consecutivos tratados por QEA (n=133) o ARF (n=105), de carcinoma hepatocelular solitario de diámetro inferior a 5 cm. o hasta 3 nódulos de hasta 3 cm. cada uno. Excluyeron del análisis 20 pacientes que habían recibido ambos tratamientos. La asignación de los grupos fue de acuerdo a las preferencias de los propios pacientes.

Efectividad

Supervivencia total

En la tabla 17 pueden verse los resultados de supervivencia total presentados en los estudios. El ensayo clínico aleatorio de Cheng et al., no encuentra que las diferencias en esta variable sean estadísticamente significativas, a pesar de ser superiores en todos los periodos en el grupo de QEA. Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el estudio de Chok et al. El estudio de Hsieh et al. no presenta cifras de supervivencia en ningún periodo, aunque publica un gráfico con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en el que puede apreciarse que la supervivencia del grupo tratado ARF se sitúa siempre por encima del grupo QEA, en el grupo de pacientes clasificados como TNM II, pero como incluyen también un grupo de tratamiento conservador, aunque señalan una $p < 0,05$, no podemos asegurar que estas sean entre ARF y QEA. El estudio de Murakami et al., no ofrece cifras para esta variable.

Tabla 17. Supervivencia global ARF y QEA en CHC

Estudio	Tiempo	ARF (%)	QEA (%)	P valor
Cheng (2008)	1 año	67	74	>0,05
Chok (2006)	1 año	82	80	>0,05
Chok (2006)	2 años	72	58	>0,05
Cheng (2008)	3 años	32	32	>0,05
Cheng (2008)	5 años	8	13	>0,05

Progresión local de la enfermedad

En lo referido a la progresión local de la enfermedad, en el ensayo clínico aleatorio, Cheng et al., al final del periodo de seguimiento la han detectado en 14 de 95 (14,7%) pacientes del grupo QEA y 16 de 100 (16%) en el grupo ARF. En el estudio de Hsieh et al., 11 de 20 (55%) en el grupo QEA y 19 de 40 (47,5%) habían sufrido progresión local de la enfermedad a los dos años de seguimiento. En ninguno de los dos estudios estas diferencias son estadísticamente significativas. Por su parte el estudio de Murakami et al. señala que a los dos años la tasa de supervivencia sin progresión local de la enfermedad es del 48,9 y 60 % para los grupos QEA y ARF respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,013$).

Supervivencia libre de enfermedad

En el ECA se detecta que durante el seguimiento han sufrido algún tipo de recurrencia 76 de 95 (80%) y 81 de 100 (81%) en los grupos QEA y ARF. Por su parte en Chok et al. describen que 35 de 40 (88%) y 36 de 51 (76%) de los pacientes de las ramas de quimioembolización y ablación por radiofrecuencia respectivamente han sufrido algún tipo de recurrencia. Los estudios de Murakami et al. y Hsieh et al. no ofrecen resultados para esta variable.

Seguridad

Mortalidad 30 días

Por lo que se refiere a la mortalidad asociada al procedimiento incluyendo los resultados de los cuatro estudios (tabla 18), se han producido 4 fallecimientos de un total de 288 (1,4%) pacientes tratados con quimioembolización, y 1 en 296 (0,3%) de los tratados mediante ablación por radiofrecuencia. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Tabla 18. Mortalidad 30 días, ARF y QEA en CHC

Estudio	Tipo complicación	ARF	QEA
Cheng (2008)	Mortalidad 30 días	0/100	3/95
Hsieh (2004)	Mortalidad 30 días	1/40	1/20
Jansen (2008)	Mortalidad 30 días	0/51	0/40
Murakami (2007)	Mortalidad 30 días	0/105	0/133

Complicaciones

El resto de complicaciones de las que informan los estudios las reflejamos en la tabla 19. Según indican los autores del ensayo clínico aleatorio fiebre, dolor y niveles incrementados de algunos marcadores se producen en la mayoría de los pacientes pero no son estadísticamente distintos entre los grupos y no las hemos incluido en nuestra tabla 19 resumen de las complicaciones señaladas en los distintos estudios. Hay que destacar que el estudio de Murakami et al, ofrece unas cifras de complicaciones inferiores a las del resto de los estudios. En total hemos calculado que 47 de 296 (15,9%) pacientes intervenidos mediante ARF sufrieron algún tipo de complicación frente a 43 de 288 (14,9%) de los tratados mediante quimioembolización. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Tabla 19. Complicaciones, ARF y QEA en CHC

Estudio	Tipo complicación	ARF	QEA
Cheng (2008)	Total	18/100	23/95
	Ascitis	7/100	7/95
	Hemorragia gastrointestinal	3/100	6/95
	Encefalopatía	1/100	3/95
	Colecistitis	0	3/95
	Derrame pleural	2/100	1/95
	Peritonitis bacterial	1/100	1/95
	Diseminación de células tumorales	2/100	0
	Absceso hepático	1/100	1/95
	Hematoma inguinal	0	1/95
	Quemadura en la piel	1/100	0
	Hsieh (2004)	Total	14/40
Insuficiencia hepática		3/40	3/20
Embolia pulmonar		0	1/20
Infarto		0	1/20
Sangrado gastrointestinal		2/40	2/20
Neumonía		1/40	0
Ascitis refractaria		1/40	2/20
Total compl. mayores		7/40	9/20
Neumotórax		3/40	0/20
Infección extendida		2/40	0/20
Quemaduras		2/40	0/20
Síndrome post-embolización		0/740	7/20
Total compl. menores		7/40	7/20

Tabla 19. Complicaciones, ARF y QEA en CHC (Continuación)

Estudio	Tipo complicación	ARF	QEA
Chok (2006)	Total	14/51	4/40
	Sepsis	1/51	1/40
	Insuficiencia hepática	1/51	2/40
	Insuficiencia renal	1/51	0/40
	Hemoglobinuria	4/51	0/40
	Trombosis vena porta	1/51	0/40
	Dolor abdominal	0/51	1/40
	Quemadura en la piel	1/51	0/40
	Infección tracto urinario	2/51	0/40
	Fiebre prolongada	2/51	0/40
	Arritmia	1/51	0/40
Murakami (2007)	Total	1/105	0/133
	Infarto hepático	1/105	0/133

Ablación por radiofrecuencia comparada con resección quirúrgica en CHC

Se ha encontrado un ensayo clínico aleatorio⁴³, y ocho estudios⁴⁴⁻⁵¹ más que presentan resultados de ambas técnicas. Además hemos identificado otro ensayo clínico aleatorio Lu et al. 2006⁵², publicado en idioma chino, por lo cual sólo se ha tenido acceso a la limitada información del resumen, que compara la resección quirúrgica (RQ) frente a la ablación termal percutánea, concepto que engloba las técnicas de ablación por microondas y radiofrecuencia.

El ensayo clínico de Chen et al.⁴³ recluta pacientes entre noviembre de 1999 y junio 2004 en el Centro de Cáncer de la Universidad de Sun Yat-Set en China. Los criterios de inclusión fueron: (1) edad entre 18 y 75 años, (2) CHC solitario menor de 5 cm de diámetro, (3) sin metástasis extrahepáticas, (4) sin evidencia radiológica de invasión de la vena porta o sus ramas hepáticas, (5) buena función hepática grado A Child-Pugh, sin historia de encefalopatía, ascitis refractarios a diuréticos o varices hemorrágicas, (6) retención de indocianina verde inferior al 30%, (7) recuento plaquetario superior a 40.000/mm³, (8) sin tratamiento previo de CHC, (9) los pacientes son susceptibles de ser tratado con cualquiera de las dos técnicas. La distribución se realiza mediante una secuencia de números aleatorios generados por ordenador, se incluye a 180 pacientes, 90 en cada grupo. No indica si los médicos permanecen ocultos a esta lista de números aleatorios. De los 90 pacientes asignados al grupo de ARF, 19 retiran su consentimiento tras

la aleatorización y se les realiza resección quirúrgica, los resultados se presentan por intención de tratar 90 pacientes en cada grupo y por tratamiento efectivamente realizado (ARF n=71). Se evalúa como un ensayo clínico de calidad buena, cinco sobre seis, no se señala en la publicación que se trate de un estudio doble ciego.

Además de este ensayo clínico se incluyen los resultados de otros ocho estudios que comparan la resección quirúrgica frente a la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de CHC. Los estudios son de diferente calidad metodológica, están dirigidos a diferente población objetivo y la forma en que se realizan ambas técnicas no es homogénea. En general la comparación entre las dos técnicas no se hace con el mismo tipo de pacientes en cada uno de los grupos, ya que al grupo de ablación por radiofrecuencia se derivan los pacientes que no son susceptibles de resección o que la rechazan. En cuanto a las características de los pacientes incluidos en los estudios:

1. Vivarelli et al. 2004 (Italia)⁴⁴, incluyen datos de 158 pacientes cirróticos y con carcinoma hepatocelular, practicándose la resección (n=79) preferentemente en aquellos con clase A de la clasificación Child-Pugh, o altamente seleccionados de la clase B, mientras que la ARF (n=79) es el tratamiento elegido para pacientes Child-Pugh B o con tumores multinodulares.
2. El estudio de Cho et al. 2005 (Corea)⁴⁵, está en coreano por lo que el acceso a la información está limitada a la del resumen y las tablas que están en inglés, se incluyen pacientes con CHC con hasta tres tumores y de menos de 5 cm. de diámetro y función hepática Child-Pugh A, sin tratamiento previo. La información de la distribución de los pacientes entre los grupos no está accesible.
3. Ikeda et al. 2005 (Japón)⁴⁶, estudian 213 pacientes con CHC de hasta 3 cm. de diámetro, y en cuanto al tratamiento elegido indican que es una decisión consensuada entre médicos y cirujanos que depende fundamentalmente de la función hepática y la localización del tumor, los situados profundamente son tratados con ARF (n=153) y los superficiales con resección (n=60).
4. Liu et al. 2006 (China)⁴⁷, no explicita criterios de inclusión/exclusión, es un estudio retrospectivo en el que los autores se limitan a describir su experiencia, con un total de los 874 pacientes tratados de CHC, para los que tenían seguimiento (del total de 1.126) entre enero de 1994 y octubre de 2003. 312 pacientes fueron tratados mediante resección quirúrgica y 106 con ablación por radiofrecuencia, ambas intervenciones fueron acompañadas de quimioembolización arterial. Esta manifestación explícita de que todos los pacientes recibieron otra terapia adicional, nos plantea la duda de excluir el estudio. Finalmente, decidimos incluir los resultados de RQ y ARF,

para los que todos los pacientes recibieron de adicionalmente QEA, y excluir los resultados presentados para los grupos de QEA única y de infusión arterial como único tratamiento.

5. El estudio de Lupo et al. 2007 (Italia)⁴⁸, incluye 102 pacientes con tumor solitario entre 3 y 5 cm., no tratados previamente en el que los pacientes que reciben ARF (n=60) son aquellos que renuncian a la resección quirúrgica (n=42) o aquellos en que la resección iría acompañada de una grave pérdida de tejido parenquimal.
6. Takahashi et al. 2007 (Japón)⁴⁹, estudian los resultados de los pacientes Child-Pugh clase A tratados con ARF (n=171) o resección quirúrgica (n=53), pero no explican cual son los criterios para realizar una u otra.
7. Gugliemi et al. 2008 (Italia)⁵⁰, incluye 200 pacientes (109 en el grupo ARF y 91 en de RQ) con hasta 3 nódulos CHC, que en tamaño tengan hasta 6 cm. La resección es la técnica preferida en tumores solitarios y Child-Pugh A, mientras que la ablación es preferida para tumores múltiples y Child-Pugh B.
8. Jansen et al. 2008 (Holanda)⁵¹, incluyen a 39 pacientes consecutivos (11 ARF, 28 resección quirúrgica) con tumores de hígado maligno que han sido tratados con ARF o resección entre marzo 2003 y septiembre 2004 en tres centros holandeses. Los pacientes que no son considerados aptos para resección curativa son sometidos a ARF.

Efectividad

Supervivencia total

El ensayo clínico aleatorio realizado por Chen et al.⁴³ presenta resultados de eficacia/efectividad en cuanto a supervivencia total que no son estadísticamente diferentes entre los grupos de ARF y RQ, ni cuando el análisis se realiza por intención de tratar ni cuando se realiza por tratamiento efectivamente realizado. La supervivencia total es ligeramente superior en el grupo de ablación por radiofrecuencia en el primer y cuarto año, y ligeramente superior en el grupo de resección quirúrgica en el segundo y tercer año. Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en esta variable cuando se hace análisis de subgrupos respecto al tamaño del tumor, ni en el grupo de tumores pequeños (< 3 cm), ni en el grupo de tumores medianos (entre 3,1 y 5 cm.). En la tabla 20 se exponen los resultados de supervivencia total para este estudio por intención de tratar.

La supervivencia global en el resto de estudios puede verse también en la tabla 20, hay que resaltar que de 7 estudios, tan sólo dos^{44,50} encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia total a favor de la resección quirúrgica, en ambos la indicación para ablación por radiofrecuencia es paciente cirrótico Child-Pugh clase B y tumor múltiple, mientras que para resección es Child-Pugh clase A y tumor solitario, lo que puede influir en el pronóstico a favor del grupo de la resección. Ikeda et al.⁴⁶ indican que con un seguimiento mediano de 2,6 años habían fallecido 6/153 (3,9%) pacientes en el grupo ARF y 4/60 (6,7%) en el de resección quirúrgica. Finalmente reflejar que el estudio de Jansen et al.⁵¹ no incluye entre los resultados facilitados cifras de supervivencia.

Tabla 20. Progresión local en CHC para ARF y RQ

Estudio	Tiempo	ARF (%)	RQ (%)	P valor
Chen (2006)*	1 año	94,4	93,3	>0,05
Cho (2005)	1 año	95,8	98,3	>0,05
Liu (2006)	1 año	74,5	76,3	No indicada
Lupo (2007)	1 año	96	91	>0,05
Vivarelli (2004)	1 año	78	83	0,002
Chen (2006)*	2 años	79,8	82,3	>0,05
Cho (2005)	2 años	86,8	87,0	>0,05
Chen (2006)*	3 años	68,6	73,4	>0,05
Cho (2005)	3 años	80,0	77,4	>0,05
Gugliemi (2008)	3 años	42	64	0,001
Liu (2006)	3 años	36,8	41,0	No indicada
Lupo (2007)	3 años	53	57	>0,05
Vivarelli (2004)	3 años	33	65	0,002
Chen (2006)*	4 años	65,9	64	>0,05
Gugliemi (2008)	5 años	20	48	0,001
Lupo (2007)	5 años	32	43	>0,05
Takahashi (2007)	5 años	76,8	70,4	>0,05

* Datos del grupo ARF por intención de tratar, tampoco son significativas diferencias respecto a pacientes realmente tratados

Progresión local de la enfermedad

El ensayo clínico aleatorio⁴³ no informa sobre esta variable, tampoco lo hacen muchos de los estudios comparativos, sólo tres estudios presentan re-

sultados de progresión local de la enfermedad, ver tabla 21. La forma de presentar esta variable difiere entre los estudios, pero en todos la tasa de progresión local de la enfermedad es superior para el grupo de ablación por radiofrecuencia, aunque tan sólo en uno, esta diferencia alcanza significación estadística. Se trata del estudio de Takahashi et al. indica que la progresión local de la enfermedad, con una mediana de seguimiento de 36,7 meses, se produce en 29 de 171 pacientes con ARF (17%) frente a ninguno en el grupo de resección ($p < 0,05$).

Tabla 21. Progresión local en CHC para ARF y RQ

Estudio	Tiempo	ARF (%)	RQ (%)	P valor
Cho (2005)	1 año	13,3	7,7	>0,05
Ikeda (2005)	1 año	4,4	0	0,053
Cho (2005)	2 años	22,1	12,3	>0,05
Ikeda (2005)	2 años	7,9	0	0,053
Cho (2005)	3 años	25,5	29,9	>0,05
Ikeda (2005)	3 años	7,9	0	0,053
Takahashi (2007)*	3 años	17	0	>0,05

*Son datos al final del estudio con mediana de seguimiento 36,7 meses

Supervivencia libre enfermedad

Los resultados de supervivencia libre de enfermedad se encuentran en la tabla 22. El ensayo clínico aleatorio no encuentra diferencias estadísticamente significativas en esta variable ni en el análisis por intención de tratar, ni en el análisis por tratamiento realmente realizado. En este caso después del primer año, para el que la tasa de supervivencia libre de enfermedad es superior en el grupo de ARF, el resto de periodos de estudio la tasa de supervivencia libre de enfermedad es superior en el grupo de RQ. Hay que advertir que los estudios de Ikeda et al. y Takahashi et al. presentan valores de recurrencias no de supervivencia libre de enfermedad. Tres de siete estudios encuentran que la supervivencia libre de enfermedad es menor de forma estadísticamente significativa en el grupo de ARF. Los otros cuatro estudios que ofrecen resultados para esta variable no encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor de ningún grupo. Hay que indicar que no se presentan resultados en esta variable en los estudios de Liu et al. y Jansen et al.

Tabla 22. Supervivencia libre enfermedad

Estudio	Tiempo	ARF (%)	RQ (%)	P valor
Chen (2006)*	1 año	90,8	86,6	>0,05
Cho (2005)	1 año	73,1	71,9	>0,05
Gugliemi (2008)	1 año	60	83	0,001
Lupo (2007)	1 año	68	74	>0,05
Vivarelli (2004)	1 año	60	79	0,001
Ikeda (2005)	1 año (recurrencia)	16,6	14,9	0,069
Takahashi (2007)	1 año (recurrencia)	25,7	19,8	0,012
Chen (2006)*	2 años	68,6	76,8	>0,05
Cho (2005)	2 años	51,4	51,3	>0,05
Ikeda (2005)	2 años (recurrencia)	40,3	27,1	0,069
Chen (2006)*	3 años	59,8	69	>0,05
Cho (2005)	3 años	30,6	36,9	>0,05
Gugliemi (2008)	3 años	22	56	0,001
Lupo (2007)	3 años	18	35	>0,05
Vivarelli (2004)	3 años	20	50	0,001
Ikeda (2005)	3 años (recurrencia)	50,2	30,3	0,069
Takahashi (2007)	3 años (recurrencia)	68,0	48,9	0,012
Chen (2006)*	4 años	48,2	51,6	>0,05
Gugliemi (2008)	5 años	22	27	0,001
Lupo (2007)	5 años	0	14	>0,05
Takahashi (2007)	5 años (recurrencia)	85,3	73,2	0,012

* Datos del grupo ARF por intención de tratar, tampoco son significativas diferencias respecto a pacientes realmente tratados

Para cerrar el apartado de efectividad hay que comentar que se ha encontrado otro estudio⁵², publicado en chino, por lo que exclusivamente se ha podido acceder a la información del resumen. El diseño es de un ensayo clínico aleatorio, aunque no conocemos el método de realizar la asignación aleatoria entre los grupos, ni criterios de inclusión/exclusión, ni si es un estudio ciego, en el que se compara la resección quirúrgica con un grupo de ablación termal percutánea, que puede ser realizada mediante microondas o radiofrecuencia, tampoco sabemos en que proporción se utiliza cada técnica. No encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a progresión tumoral local (no se produce en ningún paciente en ambos grupos), ni recurrencia distante (16,7% RQ frente a 27,5% ablación percutánea con un $p=0,182$), ni tiempo hasta la primera recurrencia (4,9 meses frente a 9,6, $p=0,130$), supervivencia libre de enfermedad a 1, 2 y 3 años (82,4%, 82,4% y 82,4% frente a 78,5%, 61,5%, 51,3%, $p=0,128$), tampoco en cuanto a super-

vivencia total a 1, 2 y 3 años (91,3%, 86,4%, 86,4% frente a 93,5%, 87,1% y 87,1%, p=0,808).

Seguridad

Mortalidad 30 días

La mortalidad asociada al procedimiento, recogida como mortalidad en los 30 días posteriores a la intervención, no siempre viene reflejada de esta manera en los estudios. En total en el grupo de ARF se producen 2 fallecimientos en 582 pacientes (0,3%), en el grupo de resección quirúrgica se producen 10 muertes en los 351 pacientes de este grupo (2,2%). El ensayo con asignación aleatoria⁴³ nos indica para esta variable el fallecimiento de 1 paciente (1,1%) en el grupo de resección quirúrgica y ninguno en ARF.

Tabla 23. Mortalidad 30 días, ARF y RQ en CHC

Estudio	Tipo complicación	ARF	RQ
Chen (2006)	Mortalidad 30 días	0/71	1/90
Gugliemi (2008)	Mortalidad 30 días	0/109	0/91
Jansen (2008)	Mortalidad 30 días	0/11	1/28
Vivarelli (2004)	Mortalidad 30 días	0/79	3/79
Ikeda (2005)	Mortalidad 30 días	0/153	0/60
Lupo (2007)	Mortalidad 30 días	0/60	1/42
Cho (2005)	Mortalidad 30 días	2/99	4/61

Complicaciones

La forma de informar de las complicaciones también es bastante diferente entre los estudios, hemos recogido todas las complicaciones indicadas en los distintos estudios en la tabla 24. Probablemente tampoco la definición de complicaciones mayores sea la misma entre los estudios que distinguen este tipo de complicaciones. Si no incluimos la fiebre como complicación tendríamos un total de 31 de 503 (6,2%) pacientes que han sufrido alguna complicación en el grupo de ARF, por 110 de 372 (29,6%) en el grupo de RQ. Adicionalmente también se indica que 37 pacientes en el grupo ARF tuvieron fiebre superior a 38° o 38,5° según el estudio. Dos estudios^{43,51}, entre

ellos el ECA, ofrecen resultados de complicaciones mayores, siendo las tasas en los grupos de ARF y RQ, 6 de 82 (7,3%) y 61 de 118 (51,7%) respectivamente. Es reseñable que las tasas de complicaciones mayores, reportadas sólo por dos estudios, resultan superiores a las de complicaciones totales, que incluyen las primeras, en el conjunto de estudios que indican valores para esas variables.

Tabla 24. Complicaciones ARF y RQ en CHC

Estudio	Tipo complicación	ARF	RQ
Chen (2006)	Complicaciones mayores	3/71	50/90
	Insuficiencia hepática	0/71	2/90
	Sangrado gastrointestinal	0/71	2/90
	Ascitis	0/71	27/90
	Ictericia > 30 días	0/71	19/90
	Quemadura leve	3/71	0/90
	Fiebre >38,5°	8/71	0/90
Gugliemi (2008)	Complicaciones	11/109	33/91
Jansen (2008)	Complicaciones mayores	3/11	11/28
	Absceso hepático	0/11	3/28
	Infección peritoneal	0/11	1/28
	Derrame pleural	0/11	4/28
	Neumonía	0/11	3/28
	Embolia pulmonar	1/11	0/28
	Insuficiencia cardiaca	1/11	0/28
	Arritmia	1/11	0/28
Ikeda (2005)	Complicaciones	3/153	5/60
	Perforación yeyuno	1/153	0/60
	Biloma	2/153	1/60
	Fiebre>38°	29/153	0/60
	Ascitis	0/153	2/60
	Ictericia	0/153	1/60
	Sangrado	0/153	1/60
Lupo (2007)	Complicaciones	6/60	7/42
	Infección herida	0/60	1/42
	Infección orina	0/60	2/42
	Insuficiencia hepática	2/60	0/42
	Absceso hepático	1/60	0/42
	Biloma	0/60	1/42
	Derrame pleural	2/60	1/42

Tabla 24. Complicaciones ARF y RQ en CHC (Continuación)

Estudio	Tipo complicación	ARF	RQ
Lupo (2007)	Metástasis cutánea	1/60	0/42
	Insuficiencia renal	0/60	1/42
	Sangrado abdominal	0/60	1/42
Cho (2005)	Complicaciones	5/99	4/61
	Sangrado	0/99	2/61
	Metástasis cutánea	1/99	0/61
	Colecistitis	1/99	0/61
	Quemadura	1/99	0/61
	Íleo	1/99	0/61
	Absceso abdominal	0/99	1/61
	Infarto hepático	1/99	0/61
	Infección herida	0/99	1/61

Otros

Los estudios también recogen otras variables de interés, ver tabla 25. Por lo que hace referencia a la consecución de una eliminación tumoral completa, o éxito del procedimiento es superior en el grupo de resección quirúrgica con tasas entre el 97 y el 100%, frente a 87 y 94% en el grupo de ablación por radiofrecuencia. Otra variable de la que informan algunos estudios es el tiempo de hospitalización tras la intervención, variable que resulta inferior en el grupo de ARF, a pesar de que los días de ingreso hospitalario resultan bastante diferentes entre los distintos centros en los que se realizan los estudios.

Tabla 25. Otras variables interés

Estudio	Tipo complicación	ARF	RQ
Chen (2006)	Necrosis completa	91,5%	97,8%
	Hospitalización*	9,18±3,06	19,70±5,61
Vivarelli (2004)	Hospitalización	1 (1-8)	9 (2-72)
	Media tratamientos	1,4	
	Necrosis completa	87%	100%
Ikeda (2005)	Hospitalización	12 (4-40)	26 (16-138)
Lupo (2007)	Hospitalización*	2 (1-16)	5,5 (3-43)
	Necrosis completa	94,6%	97,3%

* estadísticamente significativa.

Ablación por radiofrecuencia comparada con resección quirúrgica en metástasis hepáticas

No hemos encontrado ningún ensayo clínico aleatorio que analice los resultados obtenidos por la resección quirúrgica y la ablación por radiofrecuencia en metástasis hepáticas de tumores primarios situados en otras localizaciones. Hemos encontrado ocho estudios originales^{6,53-59}, que comparan la ablación por radiofrecuencia con la resección quirúrgica, en la mayoría de los estudios para metástasis de cáncer colorrectal. Todos incluyen un grupo control, aunque los controles no son siempre contemporáneos. En general, el grupo de pacientes de ablación por radiofrecuencia está formado por pacientes en los que no está indicada la resección o bien por aquellos que la rechazan. Exclusivamente, el estudio de Leblanc et al.⁵³ establece unos criterios de realización de una u otra intervención de acuerdo a las características de las lesiones y de las técnicas.

En conjunto para el grupo de ablación por radiofrecuencia realizada como única intervención se incluyen datos de un total de 230 pacientes. Describimos brevemente las principales características de los estudios incluidos:

1. Oshowo et al. 2003 (Reino Unido)⁵, realizan un estudio en 45 pacientes consecutivos con metástasis solitaria de cáncer colorrectal, en los que practican la ARF de forma percutánea a 25 que tienen contraindicada la resección; 7 por presencia de tumor extrahepático, 9 por co-morbilidad y otros 9 por situarse la lesión próxima a un vaso mayor.
2. El estudio de Abdalla et al. 2004 (EE.UU.)⁵⁴, explora los resultados de una serie consecutiva de 418 pacientes operados de metástasis hepáticas como única localización de cáncer colorrectal, entre 1992 y 2002 en la clínica Anderson (Houston), 348 de los cuales fueron tratados con intención curativa (190 sólo mediante resección, 101 ARF+RQ, 57 sólo ARF) y 70 fueron sometidos a quimioterapia por tener muy extendida la enfermedad. La ARF ya sea de forma conjunta o única se usa cuando de otra forma los pacientes no podrían ser considerados candidatos a RQ. Aunque no indica en ningún momento que el equipo ARF haya sido incorporado posteriormente a la fecha de inicio del estudio, el menor seguimiento observado en los grupos ARF hace sospecharlo.
3. En el trabajo de Aloia et al. 2006 (EE.UU.)⁵⁵, estudian 180 pacientes consecutivos tratados de metástasis hepática solitaria de cáncer colorrectal, como primera manifestación de metástasis, entre noviembre de 1993 y enero 2005. El estudio está realizado en el mismo centro y temporalmente también coincide con el trabajo de Abdalla et al. 2004, por lo que posiblemente existan pacientes que se incluyan

en ambos estudios. Se practicó la resección en 150 pacientes como primera opción terapéutica y 30 fueron sometidos a ARF cuando se estimaba que la resección no era adecuada por co-morbilidad del paciente, o porque se consideraba que la función hepática resultante de la resección quedaría bastante limitada. Como en el otro estudio realizado en el mismo centro, el periodo de seguimiento es superior en el grupo de resección.

4. El estudio de Pawlik et al. 2006 (EE.UU.)⁵⁶, realizado entre abril de 1996 y septiembre de 2004, en el mismo centro que Abdalla et al.⁵⁴ y con un periodo de tiempo coincidente, por lo que algunos casos podrían estar recogidos en ambos estudios. Analiza los resultados de 159 pacientes tratados de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con 4 o más lesiones y sin metástasis extrahepáticas, de los cuales RQ sola se realizó en 46 y sólo ARF en 12, los 101 pacientes restantes se les realizó ambos procedimientos. La ARF se indica para los tumores en localizaciones no indicadas a la RQ. También coincide en cuanto a fechas y centro con el trabajo de Aloia et al. 2006, pero en un caso se trata de metástasis solitarias y en el otro con más de cuatro lesiones.
5. Liska et al. 2007 (Republica Checa)⁵⁷, presentan resultados de 82 pacientes tratados de metástasis hepáticas de tumor colorrectal entre 1998 y 2003. De ellos 58 fueron sometidos a resección quirúrgica y 20 a procedimiento paliativo mediante ablación por radiofrecuencia.
6. El estudio de White et al. 2007 (EE.UU.)⁵⁸, compara 30 pacientes que entre 1992 y 2002 fueron intervenidos mediante una resección amplia no anatómica, de entre los 580 que tenían metástasis solitarias y los 1144 que habían sufrido resección hepática, frente a 22 pacientes que fueron intervenidos por ARF percutánea de metástasis solitaria entre 2000 y 2004. Los criterios de indicación de la ablación son: anterior hepatectomía mayor en un 50% de los casos, co-morbilidad en el 41% y localización tumoral que contraindica la resección el 9% restante.
7. Leblanc et al. 2008 (Francia)⁵³, ofrecen los resultados de 99 pacientes (del total de 175 recogidos en su base) tratados de metástasis hepáticas iniciales que tenían en el momento del análisis, julio 2006, al menos dos años de seguimiento. Hay 3 grupos de tratamiento, 34 pacientes fueron tratados con ARF intraoperatoria sola, 28 ARF+RQ y 37 RQ sola. En este trabajo los autores explicitan criterios de indicación para las diferentes técnicas, siendo los de ARF son tamaño menor 5 cm, situadas de forma profunda en el hígado y con reserva hepática limitada, lesiones solitarias o situadas en ambos lóbulos, que van más allá de la no indicación para RQ, e intenta aprovechar las características técnicas de la ARF.

8. Park et al. 2008 (Corea)⁵⁹, ofrece resultados para 89 pacientes consecutivos, tratados entre octubre 1995 y diciembre de 2005 de metástasis hepática metacrónica, como primer lugar de la metástasis y sin otras metástasis extrahepáticas. 59 fueron sometidos a resección y 30, aquellos que no quisieron someterse a la resección, o que no era adecuada por la pobre reserva hepática o la co-morbilidad, a ARF percutánea.

Efectividad

Supervivencia total

La información referida a la supervivencia total no se presenta de forma uniforme entre los distintos estudios encontrados. La mayoría presentan de forma gráfica las curvas de supervivencia por lo que resulta difícil extraer la información de forma precisa. White et al., señalan que la mediana de supervivencia total es de 80 meses para el grupo de resección, superior, de forma estadísticamente significativa, a los 31 meses logrados mediante la ablación por radiofrecuencia. Sin embargo también presentan otra curva de supervivencia total considerando desde el momento en que se produce la intervención del tumor primario colorrectal, y aunque también la supervivencia total es superior en el grupo de resección, esta diferencia no es estadísticamente significativa. En el trabajo de Oshowo et al. además de la supervivencia a 3 años indicada en la tabla 25, se ofrece el dato de mediana de supervivencia siendo 37 y 41 meses para ARF y RQ respectivamente. Park et al., indican que la supervivencia total es de forma significativa estadísticamente superior en el grupo de resección respecto al grupo de ablación con radiofrecuencia y en la gráfica se observa que ningún paciente del grupo ARF había alcanzado los 80 meses de supervivencia y en el grupo RQ había pacientes que superaban los 140 meses, adicionalmente se comunica como resultado de un análisis multivariante, que el único factor que tiene relación con la supervivencia total es tipo de tratamiento, ni el tamaño de la lesión, ni en número de metástasis, ni la quimioterapia posterior al tratamiento fueron determinantes en la supervivencia total. Liska et al. señalan una supervivencia mediana de 32 meses para el grupo de resección quirúrgica y 29 para ablación por radiofrecuencia. Los resultados de los estudios de Abdalla et al. 2004, Aloia et al. 2006, y Leblanc et al. 2008 se resumen en la tabla 26. El estudio de Pawlik et al. no informa sobre la variable supervivencia total de forma separada para los diferentes grupos, no obstante no indica que el tratamiento con ARF esté relacionado con la supervivencia en el análisis multivariante, si aparece relacionado el tener más de una lesión tratada con ARF. En resumen los siete estudios que ofrecen resultados de supervivencia

total, ésta es superior en el grupo de la resección quirúrgica, alcanzando la diferencia significación estadística en cuatro de ellos.

Tabla 26. Supervivencia total ARF y RQ en metástasis hepáticas

Estudio	Tiempo	ARF (%)	RQ (%)	P valor
Leblanc(2008)	2 años	75	83	p>0,05
Abdalla (2004)	3 años	37	73	p<0,001
Aloia (2006)	3 años	57	79	p<0,001
Oshowo (2003)	3 años	52,6	55,4	p>0,05
Abdalla (2004)	4 años	22	65	p<0,001
Liska (2007)	4 años	0	43	p>0,05
Aloia (2006)	5 años	27	71	p<0,001
Park (2008)	Media (meses)	35	56	p<0,001

Progresión local de la enfermedad

La forma de proporcionar la información sobre progresión local de la enfermedad también se presenta de forma distinta entre los estudios. Como puede verse en la tabla 27, cuatro artículos presentan las cifras de los pacientes que habían sufrido progresión local de la enfermedad al final del periodo de estudio, salvo en el estudio de Leblanc et al., las diferencias entre los grupos son de forma estadísticamente significativas, favorables al grupo tratado mediante resección quirúrgica. Dos estudios, tabla 28, reflejan supervivencia libre de progresión local de la enfermedad, en ambos con la resección quirúrgica se obtienen mejores resultados de forma estadísticamente significativa. Los estudios Oshowo et al 2003, Liska et al. 2007 y Pawlik et al. 2006, no ofrecen ninguna cifra de progresión local de la enfermedad. Resumiendo, los cinco estudios que reflejan de alguna forma información sobre esta variable, obtienen resultados superiores con la RQ.

Tabla 27. Progresión local de la enfermedad ARF y RQ en metástasis hepáticas

Estudio	Tiempo	Tiempo	Tiempo
Aloia (2006)	11/30	8/150	p<0,01
Leblanc(2008)	2/34	2/37	p>0,05
Park (2008)	7/30	1/59	p<0,01
Abdalla (2004)*	5/57	4/190	p=0,02

* calculado por los revisores a partir de los porcentajes reportados

Tabla 28. Supervivencia libre de progresión local ARF y RQ en metástasis hepáticas

Estudio	Tiempo	ARF (%)	RQ (%)	P valor
White (2007)	1 año	48	96	p<0,01
	2 años	41	88	p<0,01
Aloia (2006)	3 años	60	95	p<0,01
	5 años	60	92	p<0,01

Supervivencia libre de enfermedad

En cuanto a supervivencia libre de enfermedad en los seis estudios que ofrecen resultados para esta variable encuentran que es significativamente inferior para el grupo de ablación por radiofrecuencia. Al igual que sucede en las otras dos variables de efectividad recogidas previamente la forma en que los artículos informan de los resultados de esta variable difiere entre ellos. Liska et al. indican que el tipo de intervención es un factor que afecta de forma significativa a la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,0148$). White et al., con una mediana de seguimiento muy distinta entre los dos grupos, 68 meses para RQ y 17 para ARF, el número de pacientes que no habían sufrido recurrencia en ninguna localización eran 9 de 30 y 4 de 22 respectivamente ($p<0,05$). Park et al., indican que la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es mayor en el grupo de RQ ($p<0,01$), además el tiempo hasta la recurrencia es de 11,1 meses en el grupo ARF, frente a 24,8 meses en RQ ($p=0,02$). Aloia et al. por su parte señalan que las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años son de 50% en el grupo RQ frente al 0% en el grupo ARF ($p=0,001$). Según el estudio de Abdalla et al., también existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, siendo superior en el grupo de resección quirúrgica ($p<0,001$). Por último en Pawlik et al., se informa de una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de 41,4% en RQ y 10,2 el ARF ($p=0,03$). Los estudios de Leblanc et al., y Oshowo et al., no proporcionan resultados para esta variable.

Seguridad

Mortalidad 30 días

La seguridad de las intervenciones no es un aspecto bien recogido en los estudios incluidos en la revisión. Por lo que se refiere a la mortalidad a los 30 días de la intervención tan sólo tres estudios proporcionan esta información,

ver tabla 29, resultando que no se han producido fallecimientos asociados a la intervención (0/81) en el grupo de ARF, mientras en el grupo de RQ se había producido un fallecimiento (1/87).

Tabla 29. Mortalidad a 30 días intervención ARF y RQ en metástasis hepática

Estudio	Tiempo	ARF (%)	RQ (%)
Oshowo (2003)	Mortalidad	0/25	1/20
White (2007)	Mortalidad	0/22	0/30
Leblanc (2008)	Mortalidad	0/34	0/37

Complicaciones

Los artículos que informaban sobre la mortalidad relacionada con el procedimiento son los mismos que presentan información de otras complicaciones asociadas a la intervención. De esta forma, en el estudio Oshowo et al. se señala que en el grupo ARF un paciente sufrió un derrame pleural y en el grupo de RQ un paciente sufrió infección de pecho. Por su parte en White et al. indican que la tasa de complicaciones mayores es inferior estadísticamente en el grupo de ARF (4%), comparada con el grupo de RQ (14%). Por último en Leblanc et al (2008) indican tasas de morbilidad a 30 días de 9% y 11% para los grupos de ARF y RQ respectivamente.

Otros

Por último otros resultados a destacar sería el menor tiempo de hospitalización que los estudios de White (media 1,3 días) y Oshowo (mediana 1 día) indican para el grupo de ARF, frente a RQ, 8,1 y 8 días respectivamente para los estudios aludidos.

Evaluación económica

Revisión de la literatura

Se han encontrado seis publicaciones^{33,46,59-62} que contienen alguna comparación en términos económicos entre la ARF y alguna otra técnica. Tres de

estos artículos, Bonastre et al.⁶¹, Ikeda et al.⁴⁶, y Seror et al.³³ son estudios de comparación de costes de distintos tratamientos realizados a pacientes en sus centros hospitalarios. Los estudios de Bonastre et al. y Seror et al. están realizados en centros franceses y el estudio de Ikeda et al. en un centro japonés.

Los otros tres artículos, Shetty et al.⁵⁹, Gazelle et al.⁶⁰ y McKay et al.⁶² son evaluaciones económicas completas, ya que incluyen resultados de efectividad y de costes. Brevemente se resumen las principales características de estos tres trabajos:

1. Shetty et al. (2001)⁵⁹, es un estudio exploratorio, por la falta de datos sobre la efectividad de la ARF, realizado en EE.UU., que compara la ARF frente al cuidado paliativo en pacientes con tumores malignos de hígado. La razón coste-efectividad varía entre 3.492 \$ por año de vida ganado, cuando el tratamiento con ARF prolongue la vida cinco años, y 20.424 \$/año de vida ganado si se prolonga seis meses.
2. Gazelle et al. (2004)⁶⁰, análisis coste utilidad desarrollado en EE.UU. para pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. La evaluación se realiza mediante un árbol de decisión y compara la ARF con la RQ incluyendo distintas estrategias de seguimiento. El resultado que obtienen es que la alternativa de RQ y seguimiento cada cuatro meses comparada frente a la ARF y seguimiento cada doce meses tiene una razón coste efectividad incremental de 17.800 \$ por cada año de vida ajustado por calidad.
3. McKay et al. (2007)⁶², análisis coste utilidad, realizado con datos reales de pacientes tratados de tumores malignos en el hígado, en un centro canadiense, a los que agrega datos de supervivencia obtenidos de la literatura. Evalúa cuatro estrategias de tratamiento; resección quirúrgica, ablación por radiofrecuencia, quimioterapia sistémica y control de síntomas. La RQ frente a la ARF tiene una razón coste efectividad incremental de 6.971 dólares canadienses por cada año de vida ajustado por calidad ganado.

Se trata por tanto de tres estudios que exploran diferentes cuestiones en relación con la ARF. El resultado de los dos trabajos que comparan la ablación por radiofrecuencia frente a la resección quirúrgica, es coincidente, a pesar de que uno evalúa el tratamiento de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y el segundo todo tipo de tumores malignos localizados en el hígado. La resección quirúrgica es más efectiva y a la vez tiene un coste mayor comparada frente a la ablación por radiofrecuencia. Además la razón coste efectividad incremental es inferior a 20.000 \$ por lo que en pacientes que puedan ser sometidos a resección quirúrgica la ARF no parece una opción válida de tratamiento.

Modelo evaluación económica

IPE y ARF

En nuestro caso base para el modelo que compara entre IPE y ARF en CHC no susceptibles de tratamiento quirúrgico la supervivencia global obtenida con la inyección percutánea de etanol es de 8,07 años frente a los 11,26 años obtenidos con la ablación por radiofrecuencia, lo que supone un incremento medio de 3,19 años por cada paciente tratado por ésta última tecnología.

El coste medio de tratamiento también es superior en los pacientes tratados por ablación con radiofrecuencia, 15.726 € frente a los 11.657 € medios de los pacientes tratados por inyección percutánea de etanol. Esto supone un coste incremental de 4.068 € en cada paciente tratado por ablación con radiofrecuencia. Considerando exclusivamente el modelo de corto plazo, hasta el día 30 post-intervención el coste del tratamiento con IPE por paciente sería de 1.436 € por 3.407 € por paciente tratado mediante ARF.

Estamos por tanto ante un caso en el que la nueva tecnología es más efectiva que la ya disponible, pero también resulta más cara en su aplicación, con una razón coste efectividad incremental de 1.274 euros por año de vida ganado.

Tabla 30. Resultados caso base, análisis IPE y ARF

	AVG	Δ AVG	Coste (€)	Δ Coste (€)	RCEI
IPE	8,07		11657,32		
ARF	11,26	3,19	15725,76	4068,44	1273,62

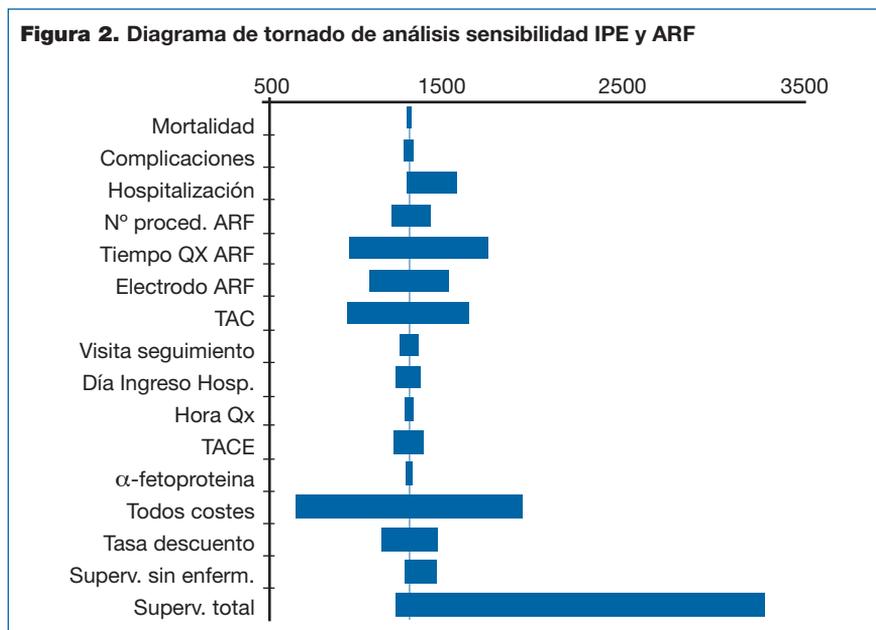
Δ .- Incremento

AVG .- años de vida ganados

RCEI .- razón coste efectividad incremental

Estos resultados se muestran robustos en el análisis de sensibilidad univariante, figura 2, esto supone que variaciones en los parámetros individuales considerados en el modelo no afectan de forma sustancial a los resultados de la evaluación. Se puede comprobar que la razón coste efectividad incremental entre la IPE y ARF se mantiene entre 637 y 3.269 € / año de vida ganado, en todos los casos estudiados en el análisis de sensibilidad. Aunque el resultado es sólido ante variaciones dentro de los rangos estudiados para cada variable, las dos variables que tienen mayor influencia en la razón coste efectividad incremental son la supervivencia total y la variación simultánea de todos los costes incluidos en el modelo. Mientras que aumentos relativos de la supervivencia total en el grupo de ARF frente al grupo de

IPE, producen pequeños descensos en la RCEI (hasta 1.208 € / año de vida ganado), disminuciones relativas provocan un crecimiento RCEI proporcionalmente mayores (hasta 3.269 € / año de vida ganado). En relación a los costes, cuando se produce una disminución simultánea de todos los costes que están afectando al modelo se reducen la RCEI y cuando aumentan se elevan.



RQ Y ARF

El caso base para el modelo que compara el tratamiento de CHC con resección quirúrgica frente al tratamiento con ablación por radiofrecuencia, obtenemos una supervivencia total superior en el grupo de resección quirúrgica de 0,99 años (9,22 años de supervivencia media en RQ, frente a 8,23 en ARF). El tratamiento mediante RQ también resulta 6.154 € más caro (19.451 € para RQ, por 13.297 € para ARF). Esto supone que si empleáramos ARF para tratar este tipo de tumores, en lugar del tratamiento actual de RQ, estaríamos ahorrando 6.245 € por cada año de vida que estamos perdiendo. Considerando exclusivamente hasta el día 30 post-intervención, corto plazo, el tratamiento de un paciente mediante la ablación por radiofrecuencia supondría 3.325 €, y el paciente tratado mediante resección quirúrgica 9.019 €. Puede observarse que la mayor parte de la diferencia de costes entre ambas intervenciones se produce en el momento de la realización del procedimiento.

Tabla 31. Resultados caso base, análisis RQ y ARF

	AVG	Δ AVG	Coste (€)	Δ Coste (€)	RCEI
RQ	9,22		19451,32		
ARF	8,24	-0,99	13297,42	-6153,91	6245,35

Δ .- Incremento

AVG .- años de vida ganados

RCEI .- razón coste efectividad incremental

En el análisis de sensibilidad, figuras 3.1 y 3.2, resulta interesante comprobar que el modelo se muestra muy sensible a los valores relativos de supervivencia total entre las opciones de tratamiento. Si se iguala la supervivencia total entre las ramas de ARF y RQ, el resultado de la evaluación económica cambia completamente, pasando a ser la ARF ligeramente más eficiente que la RQ, debido a la mayor mortalidad asociada al procedimiento de esta última, al mismo tiempo que se mantiene como opción de menor coste, como resultado global se obtiene una RCEI de -509.110 € / año de vida ganado, es decir por cada año de vida adicional logrado mediante el tratamiento con ARF se ahorra más de medio millón de euros. El resultado (RCEI), para el resto de parámetros analizados, se mantiene bastante estable entre 3.000 y 9.500 € / año de vida ganado de la resección quirúrgica frente a la ablación por radiofrecuencia.

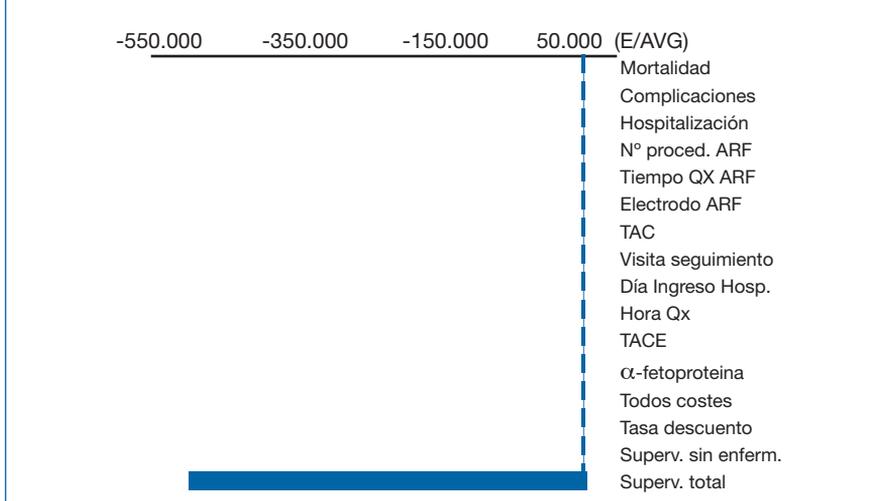
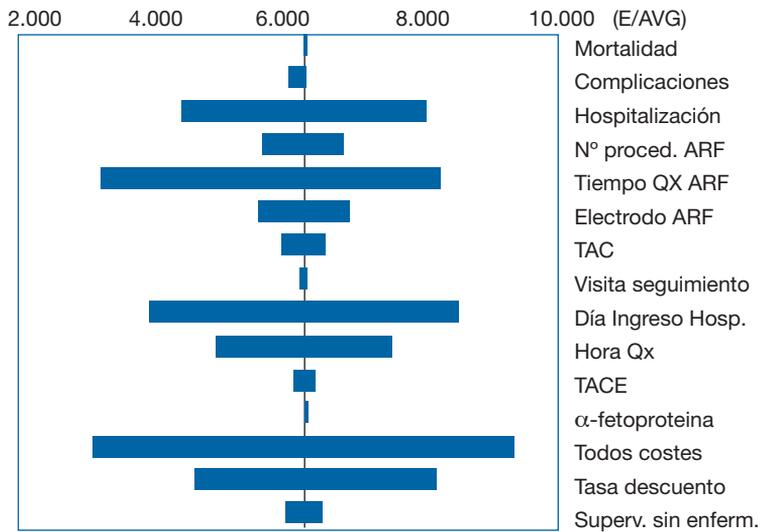
Figura 3.1. Diagrama de tornado de análisis sensibilidad RQ y ARF

Figura 3.2. Diagrama de tornado de análisis sensibilidad RQ y ARF, excluyendo supervivencia total



A la vista de que el parámetro más influyente en el resultado de la evaluación económica es la supervivencia total, como es lógico puesto que es la medida de efectividad que estamos analizando, se realiza un análisis de sensibilidad adicional utilizando exclusivamente los resultados del único ensayo clínico aleatorio para supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad. El resultado, como puede verse en la tabla 32, es diferente al caso base, puesto que la efectividad entre las técnicas es prácticamente igual, con ligera ventaja de aproximadamente dos meses y medio en supervivencia para la RQ y un coste superior en 5.539 €, lo que implica que la razón coste efectividad incremental aumente hasta 28.000 € por año de vida ganado con la RQ frente a la ARF.

Tabla 32. Análisis sensibilidad con datos ensayo clínico aleatorio RQ y ARF

	AVG	Δ AVG	Coste (€)	Δ Coste (€)	RCEI
RQ	10,31		19977,21		
ARF	10,11	-0,20	14438,01	-5539,20	28090,84

Δ .- Incremento

AVG .- años de vida ganados

RCEI .- razón coste efectividad incremental

Conclusiones

Se han incluido estudios comparando la ablación por radiofrecuencia en carcinoma hepatocelular frente a inyección percutánea de etanol, terapia de coagulación por microondas, ablación termal por láser, quimioembolización arterial y resección quirúrgica. La evidencia disponible para cada grupo de comparación es limitada, y en general de poca calidad, por lo que las conclusiones a las que podemos llegar no son definitivas. En general, los pacientes que se someten a terapias ablativas son aquellos para los que se descarta la resección quirúrgica, además el criterio más extendido de tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia de los estudios son pacientes que tenían hasta tres nódulos tumorales y de un tamaño inferior a 5 cm. de diámetro. Comparando la ARF frente a otras técnicas de ablación la primera no se muestra inferior de forma concluyente frente a ninguna, por lo que podríamos decir que para pacientes con CHC no susceptibles de intervención quirúrgica la ARF puede plantearse como alternativa de tratamiento tan válida como cualquier otra. Por lo tanto, asumiendo que las distintas técnicas están sujetas a una curva de aprendizaje, la opción de que cada equipo utilice la técnica con la que esté más familiarizado nos parece correcta, mientras la evidencia disponible no permita concluir superioridad de alguna técnica frente al resto.

Para el tratamiento de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, comparación para la que no hemos encontrado ningún ensayo clínico aleatorio y por tanto las conclusiones se basan en estudios controlados pero sin asignación aleatoria, la ablación por radiofrecuencia presenta peores resultados que la resección quirúrgica.

ARF y IPE en CHC

Basándonos en los resultados cuatro ensayos clínicos aleatorios, considerados de buena calidad y otros cuatro estudios controlados más, la efectividad obtenida con la ablación por radiofrecuencia es superior a la obtenida con la inyección percutánea de etanol, en cuanto a supervivencia global, progresión local de la enfermedad y supervivencia libre de enfermedad. Al incluir esta comparación cuatro estudios aleatorizados, es donde podemos establecer una conclusión más robusta en el sentido de que la ablación por radiofrecuencia resulta más efectiva que la inyección percutánea de etanol para el tratamiento de carcinomas hepatocelulares.

En cuanto a la seguridad ambas técnicas se muestran bastante seguras, ninguno de los estudios informa de fallecimientos relacionados con cual-

quiera de los procedimientos, pero la inyección percutánea de etanol presenta menor tasa de complicaciones post-operatorias.

Estos resultados se acompañan por el resultado de la evaluación económica, que indican que con el tratamiento ARF cada año de vida ganado nos cuesta 1.274 €, respecto al tratamiento con IPE, cantidad que parece razonable.

ARF y IPAA en CHC

Sólo se ha encontrado un ensayo clínico aleatorio, con un total de 125 pacientes en estas dos alternativas, con lo cual la evidencia disponible es limitada. Pero los resultados, al igual que sucedía frente a la inyección percutánea de etanol, son los más concluyentes, puesto que demuestra diferencias, estadísticamente significativas, a favor de la ablación por radiofrecuencia en las tres variables de efectividad consideradas, supervivencia total, progresión local de la enfermedad y supervivencia libre de enfermedad.

En contra de la ablación por radiofrecuencia iría la seguridad del procedimiento, puesto que también se asocia con un mayor número de complicaciones. No se describieron fallecimientos relacionados con la intervención en ninguno de los procedimientos.

ARF y TCM en CHC

Los estudios que comparan estas dos técnicas no permiten establecer conclusiones definitivas, sólo existe un ensayo clínico aleatorio y otros tres estudios en los que los grupos de comparación no son contemporáneos, siendo los resultados presentados en ellos discordantes. En cuanto a la efectividad, para la supervivencia global el ensayo clínico aleatorio no presenta resultados, un estudio no aleatorizado obtiene mejores resultados con la TCM, sin alcanzar significación estadística y los otros dos trabajos, realizados ambos por el mismo equipo médico y en los que algunos pacientes probablemente estén incluidos en los dos estudios, obtienen mejores resultados, estadísticamente significativos para la ARF. Para la progresión local de la enfermedad el único ensayo clínico aleatorio encontrado ofrece cifras inferiores en el grupo de ARF pero esta diferencia no alcanza significación estadística, en los otros tres estudios dos indican que los resultados son estadísticamente mejores con la ARF y el tercero, sin ser la diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, son mejores los resultados logrados con la TCM. Por último en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, los tres estudios sin aleatorizar no detectan diferencias significativas entre ambos grupos.

Por lo referido a la seguridad ambos procedimientos se muestran seguros, pero la tasa de complicaciones es inferior en el grupo de ARF, aunque se debe sobre todo a los dos estudios de Ohmoto et al. que presentan cifras de complicaciones para la terapia de coagulación por microondas bastante superiores a las de los otros dos estudios. El ensayo clínico aleatorio no encuentra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de complicaciones mayores entre ambas técnicas, a pesar de que es inferior en el grupo de ARF.

ARF y ATL en CHC

Un ensayo clínico aleatorio de calidad buena y con 81 pacientes incluidos establece que la ARF no es menos efectiva que la ATL. Encuentra una tendencia a obtener mejores resultados de supervivencia global, progresión local de la enfermedad y supervivencia libre de enfermedad para la ARF pero en ninguna de las variables las diferencias son estadísticamente significativas. Por lo tanto no podemos concluir que una técnica resulte superior a la otra.

Las dos técnicas se muestran muy seguras puesto que no se produce ni mortalidad, ni complicaciones asociadas al procedimiento, entre los pacientes incluidos en el ensayo.

ARF y QEA en CHC

Los resultados de un ensayo clínico aleatorio y tres estudios controlados son poco concluyentes en ninguno las diferencias encontradas alcanzan la significación estadística, en cuanto a las variables de efectividad. En supervivencia total el ensayo clínico aleatorio obtiene tasas superiores para la QEA y los otros dos estudios que presentan esta variable las tasas son superiores para la ARF, pero en ninguno se alcanza significación estadística. Para la progresión local de la enfermedad, un estudio encuentra diferencias estadísticamente significativas a favor de la ARF, pero ni el ensayo clínico ni otro estudio que ofrece datos para esta variable las encuentran, además de que en el ensayo clínico aleatorio la diferencia es a favor de la QEA. Por último en cuanto a supervivencia libre de enfermedad ni el ensayo clínico aleatorio ni otro estudio encuentran diferencias significativas.

En cuanto a seguridad ambos procedimientos parecen seguros, la mortalidad asociada a la intervención es inferior al 1,5% en ambas técnicas, resultando ligeramente inferior para la ablación por radiofrecuencia. Por lo

que se refiere a complicaciones también presentan tasas de complicaciones muy similares, en torno al 15%, siendo en este caso inferior la obtenida por la quimioembolización arterial.

ARF y RQ en CHC

La conclusión sobre esta comparación se realiza con los resultados de un ensayo clínico aleatorio de buena calidad y con 90 pacientes incluidos en cada grupo, y otros ocho estudios con grupo control. Una limitación de los estudios no aleatorios es que en la mayoría la indicación para la ablación por radiofrecuencia es que el paciente no sea candidato a resección quirúrgica, lo cual puede introducir un sesgo a favor de esta última.

No podemos concluir de forma absoluta que la efectividad de la resección quirúrgica sea superior a la de la ablación por radiofrecuencia. La supervivencia global alcanzada con ambas técnicas por el ensayo clínico aleatorio no difiere de forma estadísticamente significativa y es similar hasta el cuarto año. En dos de los otros siete estudios con grupo control que ofrecen resultados para esta variable indican que es superior de forma estadísticamente significativa en el grupo de resección, otros cinco estudios sin asignación aleatoria no encuentran diferencias estadísticamente significativas en esta variable. Sólo tres estudios ofrecen resultados de progresión local de la enfermedad, en uno de ellos la diferencia alcanza significación estadística a favor de la resección quirúrgica. Por último en cuanto a eficacia en la supervivencia libre de enfermedad, el ensayo clínico aleatorio no establece diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas, aunque los resultados son ligeramente favorables a la resección. Los estudios con grupo control ofrecen mejores resultados para la resección quirúrgica, alcanzando significación estadística en tres de siete estudios.

En lo referente a seguridad, resulta más segura la ARF: cabe resaltar que la mortalidad a los 30 días de la intervención es inferior a 0,5% en el grupo ARF y 2,2% en resección quirúrgica. En cuanto a complicaciones también parece que la ARF es más segura produciéndose algún tipo de complicación en el 6,2% frente al 29,6% en el grupo de RQ.

La evaluación económica indica que la RQ es un tratamiento más efectivo y más caro que la ARF, la razón coste-efectividad incremental de 6.245 € por año de vida ganado que resulta aceptable. Aunque hay que destacar que este resultado se muestra muy sensible a la efectividad de las técnicas, así ha quedado demostrado en los análisis de sensibilidad realizados.

A pesar de estos resultados el único ensayo clínico aleatorio disponible, presenta los resultados más favorables para la ARF, no demostrando

superioridad la RQ en supervivencia total y libre de enfermedad. Esto unido a la mayor seguridad de la ablación por radiofrecuencia, así como inferior coste, requeriría la realización de nuevos ensayos clínicos bien diseñados que permitieran establecer de forma definitiva la efectividad de la ablación por radiofrecuencia frente a la resección quirúrgica, en pacientes con carcinoma hepatocelular bien seleccionados.

ARF y RQ en metástasis hepáticas

Las conclusiones para el tratamiento de metástasis hepáticas con ablación por radiofrecuencia o resección quirúrgica se establecen en base a los resultados de ocho estudios, ninguno de los cuales realiza asignación aleatoria entre grupos. La asignación al grupo de ARF es por descarte o rechazo de la resección quirúrgica, que es la primera opción de tratamiento en siete de los ocho estudios encontrados. La efectividad de la resección quirúrgica para el tratamiento de metástasis hepáticas es superior a la ablación por radiofrecuencia. En cuanto a supervivencia total en cuatro de los siete estudios que ofrecen resultados, la resección quirúrgica presenta tasas superiores de forma estadísticamente significativas y en los otros tres aunque no se alcance significación estadística también la tasa es superior en el grupo de resección. Por el contrario los resultados presentados por todos los artículos son consistentes en cuanto a las variables de efectividad analizadas. Cinco de seis estudios obtienen resultados superiores de forma estadísticamente significativa con la resección quirúrgica en progresión local de la enfermedad. Finalmente los seis estudios que ofrecen datos de supervivencia libre de enfermedad encuentran que es superior de forma estadísticamente significativa en el grupo de resección quirúrgica.

En cuanto a la seguridad, cuestión reflejada en tres de los trabajos revisados, los dos procedimientos se muestran bastante seguros. La mortalidad a los treinta días es nula en el grupo de ablación y del 1% en el grupo de resección. En cuanto a otras complicaciones las tasas son ligeramente inferiores en el grupo de ablación por radiofrecuencia.

Por tanto para el tratamiento de metástasis hepáticas, la ablación por radiofrecuencia no ha demostrado ser, hasta la fecha, una alternativa válida a la resección quirúrgica.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Embase 2006

- 1 Liver Neoplasms/
- 2 Catheter Ablation/
- 3 (radiofrequ* or radio-freq* or rfa or rfta).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
- 4 ((liver or hepat*) and metast*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
- 5 1 or 4
- 6 2 or 3
- 7 5 and 6
- 8 limit 7 to yr="2006 - 2008"
- 9 limit 8 to human
- 10 limit 9 to (editorial or letter or note or "review")
- 11 9 not 10

Pubmed

- 1 Liver Neoplasms/
- 2 Catheter Ablation/
- 3 (radiofrequ* or radio-freq* or rfa or rfta).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
- 4 ((liver or hepat*) adj3 metasta*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
- 5 1 or 4
- 6 2 or 3
- 7 5 and 6
- 8 limit 7 to (humans and yr="2006 - 2008")
- 9 limit 8 to (addresses or biography or dictionary or directory or editorial or letter or "review")
- 10 8 not 9

Pascal Biomed

- 1 (radiofrequ* or radio-freq* or rfa or rfta).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
- 2 RADIOFREQUENCY ABLATION.mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
- 3 CATHETER ABLATION.mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
- 4 1 or 2 or 3
- 5 LIVER NEOPLASMS.mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
- 6 ((liver or hepat*) adj1 metast*).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
- 7 5 or 6
- 8 4 and 7
- 9 limit 8 to yr="2006 - 2008"
- 10 limit 9 to (atlas or correspondence letters or dictionary or editorial or "map" or "review")
- 11 9 not 10

Cinhal

- 1 (radiofrequ* or radio-freq* or rfa or rfta).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]
- 2 Liver Neoplasms/
- 3 Catheter Ablation/
- 4 1 or 3
- 5 (liver adj1 metast*).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]
- 6 2 or 5
- 7 4 and 6
- 8 limit 7 to yr="2006 - 2008"
- 10 limit 9 to (accreditation or anecdote or biography or computer program or directories or drugs or editorial or exam questions or games or glossary or letter or poetry or "review" or website)
- 11 8 not 10

Anexo 2. Jerarquía de la evidencia

Nivel evidencia	Diseño estudio
I	Evidencia obtenida de una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos aleatorios relevantes
II	Evidencia obtenida de un ensayo clínico aleatorio bien diseñado
III-1	Evidencia obtenida de un estudio controlado bien diseñado con asignación alternativa (u otro método)
III-2	Evidencia obtenida de estudios comparativos con controles concurrentes y asignación no aleatoria.
III-3	Evidencia obtenida de estudios comparativos con controles históricos.
IV	Evidencia obtenida de series de casos

Clasificación del Consejo de Investigación Médica y Salud Nacional de Australia.

Anexo 3. Listado de valoración de la calidad de un ensayo clínico

Para valorar la calidad de los ensayos clínicos aleatorios se han utilizado las cinco preguntas del apartado A, referidas al diseño del ensayo, del siguiente listado de valoración, adaptado de JAMA^{63, 64}.

A) ¿Son válidos los resultados del estudio?

Criterios primarios:

<p>1. ¿Se asignó a los pacientes al grupo de tratamiento de manera aleatorizada?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. ¿Se llevó adecuadamente la cuenta de todos los pacientes que entraron al inicio del estudio y cuando concluyó el estudio? ¿El seguimiento fue completo?</p> <p>¿Se analizó a los pacientes de acuerdo a los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/> No</p>

Criterios secundarios:

<p>3. ¿Hubo cegamiento de pacientes, clínicos, y personal del estudio respecto al tratamiento?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/> No</p>
<p>4. ¿Los grupos fueron similares al inicio del estudio?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/> No</p>

<p>5. ¿Aparte de la intervención experimental, los grupos fueron tratados igualmente?</p>	<p> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/> No </p>
---	---

B) ¿Cuáles son los resultados?

<p>6. ¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?</p>
<p>7. ¿Hasta qué punto fueron precisos los resultados? Intervalos de Confianza</p>

C) ¿Los resultados de este estudio me serán útiles para cuidar de mis pacientes?

<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados del estudio al cuidado de mi paciente?</p>	<p> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/> No </p>
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?</p>	<p> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/> No </p>
<p>10. ¿Los probables beneficios compensan los inconvenientes y los costes?</p>	<p> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No sé <input type="checkbox"/> No </p>

Anexo 4. Informes de evaluación previos

Informe HTA	Principales Conclusiones
<p>Al-asfoor A, Fedorowicz Z. Resección versus ninguna intervención u otras intervenciones quirúrgicas para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>Actualmente, no hay pruebas suficientes para apoyar un único enfoque, quirúrgico o no quirúrgico, para el tratamiento de metástasis hepáticas colorrectales. Por lo tanto, las decisiones de tratamiento deben seguir basándose en las circunstancias individuales y la experiencia del médico.</p> <p>Se reconoce que las terapias ablativas locales son probablemente útiles, pero necesitan ser evaluadas aun más en un ensayo controlado aleatorio.</p>
<p>Augustovski F, Pichon Riviere A, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Regueiro A. Usefulness of radiofrequency ablation of liver tumors. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2005</p>	<p>La mayor parte de los tumores malignos hepáticos no pueden ser resecaados quirúrgicamente. La ARF se plantea como un tratamiento alternativo en pacientes con tumores hepatocelulares primarios o metástasis hepáticas cuando la cirugía no es posible. Al evaluar la evidencia se observa que el tratamiento de elección es la resección tumoral, cuando no sea posible la ARF es más efectiva que otros tratamientos alternativos en cuanto a tasas de recurrencia local y tiempo de hospitalización.</p> <p>Requisitos para utilizar la ARF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes no candidatos a resección quirúrgica • Sin enfermedad tumoral sistémica o extrahepática • Con identificación por imagen • Tumores menores a 4 cm. de diámetro.
<p>Bouza Alvarez C, Martin Fernandez J, Magro de la Plaza M A, Aguado Bustos F, Gutierrez Calvo A, Granell Vicent J, Amate Blanco J M. Efficacy and safety of radiofrequency ablation of malignant liver tumours: a systematic review IPE-04/43 (Public report). Anales del Instituto de Estudios Madrilenes 2004: 135</p>	<p>A pesar de las limitaciones de los datos, la ARF parece ser una opción de tratamiento segura, bien tolerada, que ofrece un adecuado control local de tumores hepáticos primarios y metastásicos. Puede ofrecer una nueva dimensión de tratamiento a un elevado porcentaje de pacientes.</p> <p>Existen datos que indican que es superior a otras técnicas ablativas.</p>

Informe HTA	Principales Conclusiones
	<p>No existen datos consistentes que permitan considerarla sustituta de la resección.</p> <p>Su empleo requiere experiencia y adecuada curva de aprendizaje.</p>
<p>Galandi D, Antes G. Ablación térmica por radiofrecuencia versus otras intervenciones para el carcinoma hepatocelular (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>La ablación térmica por radiofrecuencia parece ser una técnica potencialmente alentadora para el tratamiento del carcinoma hepatocelular pequeño. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos aleatorios.</p>
<p>Marlow N E, et al. Radiofrequency Ablation for the Treatment of Liver Tumours: A Systematic Review. ASERNIP-S Report No. 56. Adelaide, South Australia: ASERNIP-S, August 2006.</p>	<p>El nivel de evidencia es medio.</p> <p>Seguridad, el tratamiento de ablación por radiofrecuencia para tumores de hígado es al menos tan seguro como otros tratamientos.</p> <p>Eficacia, de los datos incluidos en la revisión la eficacia de la ARF no puede determinarse en relación a otras técnicas ablativas.</p> <p>Se requiere más información para determinar de forma concluyente las ventajas y desventajas de la ablación por radiofrecuencia en tumores primarios o metástasis, localizados en el hígado, sobre otras técnicas ablativas.</p>
<p>Medical Services Advisory Committee. Radiofrequency ablation of liver tumours. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC) 2003: 108</p>	<p>MSAC recomienda que, la fuerza de la evidencia relacionada con la ARF, fondos públicos se destinen al tratamiento percutáneo de carcinoma hepatocelular no apto para resección quirúrgica.</p> <p>No hay suficiente evidencia para el uso de ARF en metástasis colorrectales, ni neuroendocrinas, por lo que estas intervenciones no deberían ser financiadas con fondos públicos en estos momentos.</p>
<p>National Institute for Clinical Excellence. Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004: 2</p>	<p>La evidencia actual sobre la seguridad de la ARF en metástasis colorrectales en el hígado es adecuada. Pero, la evidencia de su efecto sobre la supervivencia no es adecuada.</p> <p>Los clínicos que deseen realizar ARF en metástasis hepáticas deberían seguir los</p>

Informe HTA	Principales Conclusiones
	<p>siguientes pasos: asegurarse de que el paciente al que se le ofrece entienda la incertidumbre sobre la eficacia del procedimiento y obtener su consentimiento informado. Llevar y revisar los resultados clínicos de todos los pacientes sometidos a ARF.</p> <p>La publicación de trabajos de investigación con medidas de resultado que incluyan supervivencia ayudará a reducir la actual incertidumbre sobre la eficacia del procedimiento.</p>
<p>The Medical Advisory Secretariat. Radio Frequency Ablation for Primary Liver Cancer. Ontario. 2004</p>	<p>Nivel 2 de evidencia sugiere que la ARF es tan segura y quizás más efectiva que la IPE para el tratamiento HCC.</p> <p>ARF e IPE son más efectivas y más coste efectivas que la quimioembolización arterial.</p> <p>ARF es marginalmente más cara, aunque más coste-efectiva que IPE Pocas complicaciones, pero ARF debería ser realizada por radiólogos intervencionistas experimentados</p> <p>ARF puede beneficiar a algunos pacientes con metástasis en el hígado o otros tumores primarios, aunque la evidencia publicada sobre su efectividad todavía no ha sido establecida.</p>

Anexo 5. Estudios excluid

Estudio	Causa exclusión
<p>Cho YK, Rhim H, Ahn YS, Kim MY, Lim HK. Percutaneous radiofrequency ablation therapy of hepatocellular carcinoma using multitined expandable electrodes: comparison of subcapsular and nonsubcapsular tumors. <i>AJR Am J Roentgenol.</i> 2006 May;186(5 Suppl):S269-74.</p>	<p>Estudio que compara los resultados de ARF en tumores subcapsulares y no subcapsulares.</p>
<p>Chow DH, Sinn LH, Ng KK, Lam CM, Yuen J, Fan ST, Poon RT. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumors: a comparative study. <i>J Surg Oncol.</i> 2006 Dec 1;94(7):565-71.</p>	<p>Estudio que compara los resultados obtenidos por la ARF en CHC y metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.</p>
<p>Geller DA, Tsung A, Marsh JW, Dvorchik I, Gamblin TC, Carr BI. Outcome of 1000 liver cancer patients evaluated at the UPMC Liver Cancer Center. <i>J Gastrointest Surg.</i> 2006 Jan;10(1):63-8.</p>	<p>Presenta los resultados combinados de ARF y resección quirúrgica</p>
<p>Hawksworth J, Geisinger K, Zagoria R, Kavanagh P, Howerton R, Levine EA, Shen P. Surgical and ablative treatment for metastatic adenocarcinoma to the liver from unknown primary tumor. <i>Am Surg.</i> 2004 Jun;70(6):512-7.</p>	<p>Estudio que presenta resultados de metástasis hepáticas de tumores primarios desconocidos, tratados con ARF y RQ, pero sólo son cuatro pacientes tratados por ARF y tres tratados con RQ.</p>
<p>Hubert C, Gras J, Goffette P, Grajeda JM, Van Beers BE, Laurence A, Horsmans Y, Sempoux C, Rahier J, Zech F, Gigot JF. Percutaneous and surgical radiofrequency ablation of liver malignancies: a single institutional experience. <i>Acta Gastroenterol Belg.</i> 2007 Apr-Jun;70(2):188-94.</p>	<p>Compara resultados de ARF realizada de forma percutánea y mediante cirugía abierta.</p>
<p>Izumi N, Asahina Y, Noguchi O, Uchihara M, Kanazawa N, Itakura J, Himeno Y, Miyake S, Sakai T, Enomoto N. Risk factors for distant recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver after complete coagulation by microwave or radiofrequency ablation. <i>Cancer.</i> 2001 Mar 1;91(5):949-56.</p>	<p>Estudio de factores de riesgo de recurrencia distante en el hígado, tras MCT o ARF, pero sin presentar resultados separados para ambas tecnologías.</p>
<p>Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Randomized controlled trial for the efficacy of hepatic arterial occlusion during radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma direct ablative effects and a long-term outcome. <i>Liver Int.</i> 2007 Apr;27(3):353-9.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorio que compara los resultados de ARF sola y acompañada de oclusión arterial.</p>

Estudio	Causa exclusión
Lupo L, Gallerani A, Panzera P, Tandoi F, Di Palma G, Memeo V. Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection. Br J Surg. 2007 Mar;94(3):287-91.	Ensayo clínico aleatorio que compara dos formas de realizar la resección quirúrgica, una de ellas asistida por ARF.
Machi J, Oishi AJ, Sumida K, Sakamoto K, Furumoto NL, Oishi RH, Kylstra JW. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. Cancer J. 2006 Jul-Aug;12(4):318-26.	Compara resultados de ARF utilizada como primera línea de tratamiento y como segunda línea.
Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? Ann Surg Oncol. 2008 Jan;15(1):144-57.	No se trata de un estudio original, es una revisión de la literatura.
Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. J Gastrointest Surg. 2006 Feb;10(2):240-8.	No presenta resultados de forma separada para resección quirúrgica y ARF
Perry JF, Charlton B, Koorey DJ, Waugh RC, Gallagher PJ, Crawford MD, Verran DJ, McCaughan GW, Strasser SI. Outcome of patients with hepatocellular carcinoma referred to a tertiary centre with availability of multiple treatment options including cadaveric liver transplantation. Liver Int. 2007 Nov;27(9):1240-8.	Hay un grupo de ablación percutánea que incluye ARF, pero no se detallan los resultados de forma aislada
Ruers TJ, Joosten JJ, Wiering B, Langenhoff BS, Dekker HM, Wobbes T, Oyen WJ, Krabbe PF, Punt CJ. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. Ann Surg Oncol. 2007 Mar;14(3):1161-9.	El grupo de ablación percutánea es sometido a intervenciones de ARF y cirugía, pero presenta los resultados de forma conjunta.
Topal B, Hompes D, Aerts R, Fieuws S, Thijs M, Penninckx F. Morbidity and mortality of laparoscopic vs. open radiofrequency ablation for hepatic malignancies. Eur J Surg Oncol. 2007 Jun;33(5):603-7.	Comparación de los resultados obtenidos en ARF percutánea y cirugía abierta.
Wakai T, Shirai Y, Suda T, Yokoyama N, Sakata J, Cruz PV, Kawai H, Matsuda Y, Watanabe M, Aoyagi Y, Hatakeyama K. Long-term outcomes of hepatectomy vs percutaneous ablation for treatment of hepatocellular carcinoma < or =4 cm. World J Gastroenterol. 2006 Jan 28;12(4):546-52.	Hay un grupo de ablación percutánea que incluye ARF, IPE y microondas, pero no presenta los resultados de forma separada.

Estudio	Causa exclusión
<p>Wang YB, Chen MH, Yan K, Yang W, Dai Y, Yin SS. Quality of life after radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with transcatheter arterial chemoembolization alone. <i>Qual Life Res.</i> 2007 Apr;16(3):389-97.</p>	<p>La ARF se utiliza de previa a la quimioembolización arterial.</p>
<p>Yamagiwa K, Shiraki K, Yamakado K, Mizuno S, Hori T, Yagi S, Hamada T, Iida T, Nakamura I, Fujii K, Usui M, Isaji S, Ito K, Tagawa S, Takeda K, Yokoi H, Noguchi T. Survival rates according to the Cancer of the Liver Italian Program scores of 345 hepatocellular carcinoma patients after multimodality treatments during a 10-year period in a retrospective study. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2008 Mar;23(3):482-90.</p>	<p>Utiliza ARF combinada con quimioembolización arterial</p>
<p>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. <i>Radiology.</i> 2008 Apr;247(1):260-6.</p>	<p>Utiliza ARF combinada con quimioembolización arterial</p>
<p>Zhang YJ, Liang HH, Chen MS, Guo RP, Li JQ, Zheng Y, Zhang YQ, Lau WY. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. <i>Radiology.</i> 2007 Aug;244(2):599-607.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorio que compara la ARF realizada de forma exclusiva o acompañada por inyección percutánea de etanol.</p>

Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/exclusión
<p>Abdalla (2004) Afilación: Departamento Cirugía Oncológica. Universidad de Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA</p>	<p>Metástasis hepáticas intervenidas con intención curativa. 1 RQ 2 ARF+RQ 3 ARF 4 quimioterapia Mismo centro que Aloia et al y Pawlik, comprobar fechas y pacientes</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo Nivel de evidencia III 3 ARF cuando la resección sola no es considerada suficiente.</p>	<p>Tamaño muestra: 418p 1) n=190 2) n=101 3) n=57 4) n=70 ARF laparotomía</p>	<p>Inclusión: Sólo en el hígado metástasis de CRC Exclusión: paciente con previa resección o ARF.</p>
<p>Aloia (2006) Afilación: Departamento de Oncología quirúrgica. Universidad de Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA.</p>	<p>Metástasis hepática de cáncer colorrectal solitaria. 1 Resección quirúrgica 2 ARF</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo. Nivel de evidencia. III 3 ARF sólo en pacientes en los qu</p>	<p>Tamaño muestra: 180 p 1) n=150 137 resección anatómica 13 resección amplia 2) n=30 27 ARF cirugía abierta Diferencias en distribución por sexo, más hombres ARF</p>	<p>Inclusión.- Pacientes con solitaria CLM como primer foco de metástasis. Pacientes con seguimiento radiológico completo en la institución. Exclusión.- Previamente tratados en el hígado.</p>
<p>Chen (2006) Afilación: Departamento de Cirugía</p>	<p>Pacientes CHC < 5cm solitario. 1 ARF 2 RQ</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado: Nivel de evidencia II Aleatorización mediante</p>	<p>Tamaño muestra: 180 p 1) n=90 19 rechazaron el tto</p>	<p>Inclusión: 1. age 18 to 75 years 2. a solitary CHC smaller than 5 cm in</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>Hepatobiliar. Cancer Centre of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China</p>		<p>números generados por ordenador. Objetivo estudio, tasa de recurrencia a los 2 años (hipótesis ARF=30%, RQ=10%). Cálculo de tamaño muestral 70 pacientes por grupo.</p>	<p>ablativo y se les trato con cirugía, pero se les cuenta como ARF (intención de tratar) 2) n=90 Las características basales en ambos grupos no son estadísticamente significativas, salvo en el nivel de alanina aminotransferasa sérica. (inferior para el grupo RQ)</p>	<p>diameter 3. no extrahepatic metastasis 4. no radiologic evidence of invasion into the major portal/hepatic vein branches 5. good liver function with Pugh-Child Class A, with no history of encephalopathy, ascites refractory to diuretics, or variceal bleeding 6. indocyanine green retention at 15 minutes (ICG-R15) <30% 7. a platelet count of >40,000/mm³ 8. no previous treatment of CHC 9. patient should be suitable to be treated by either surgical resection or PLAT</p>
<p>Cheng (2008) Afilación: Departamento de Gastroenterología, Qilu Hospital School of Medicine, Shandong University, Jinan, China</p>	<p>Pacientes CHC>3cm 1 QEA-ARF 2 QEA 3 ARF</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado Nivel de evidencia: II Antes de la aleatorización se estratifica según el número de tumores (uninodular o multinodular) y el estadio Okuda (I o II) para asegurar grupos equilibrados. La aleatorización se realiza</p>	<p>Tamaño muestra: 291p 1) n=96 2) n=95 3) n=100</p>	<p>Inclusión: (1) no indication for resection; (2) 3 or fewer lesions, each larger than 3 cm but less than or equal to 7.5 cm in greatest diameter; (3) lesions located at least 0.5 cm away from the hepatic hilum or gallbladder and the common bile duct and 1 cm from the bowel; and (4) no previous hepatocellular carcinoma treatment. Exclusión: advanced liver disease (Child-Pugh class C), age older than 75 years, portal vein thrombosis,</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>Cho (2005) Afilación: Departamento de Medicina Interna y Cirugía, Universidad Nacional de Kyungpook, Korea.</p>	<p>Pacientes con hasta 3 CHC < 5cm. 1 ARF 2 RQ</p>	<p>mediante una lista generada por ordenador. No realiza doble ciego por la naturaleza del tratamiento.</p> <p>Estudio comparativo prospectivo Nivel de evidencia: 3-II</p>	<p>Tamaño muestra: 160 p 1) n=99 2) n=61</p>	<p>extrahepatic metastasis, diffuse and infiltrative tumors, gastrointestinal hemorrhage in the past month, refractory ascites, encephalopathy, renal failure, impaired coagulation (eg, platelet count <math>< 60 \times 10^3/ \mu\text{L}</math>; prothrombin activity $< 60\%$), contraindications to cisplatin (history of allergic reactions to cisplatin or other platinum-containing compounds or serum creatinine concentration of $> 1.36 \text{ mg/dL}$), or end-stage tumor disease.</p>
<p>Chok (2006) Afilación: Departamento de Cirugía y</p>	<p>Pacientes con hepatocarcinoma $< 5\text{cm}$ y $<$ 4 nódulos. 1 QEA 2 ARF</p>	<p>Estudio comparativo prospectivo. Nivel de evidencia: III 2 ARF es el tratamiento</p>	<p>Tamaño muestra: 91 p 1) n=40 2) n=51</p>	<p>Inclusión: Pacientes tratados entre enero de 2000 y diciembre de 2002 de CHC de tamaño inferior a 5cm. y menos de 3 tumores, Child-Pugh clase A y sin evidencia de metástasis extrahepáticas. Exclusión: Fallecimiento en el hospital, tratamiento múltiple previo, perdido en el seguimiento, trasplante hepático posterior o tratamiento sin éxito.</p> <p>Inclusión: pacientes intervenidos de CHC entre febrero 20001 y marzo de 2004 considerados como inoperables, por; comorbilidades significativas,</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
Radiología. Centre for the Study of Liver Disease, University of Hong Kong, Hong Kong		preferido en la mayoría de las circunstancias, a no ser que requiera cirugía abierta y el paciente se considere de alto riesgo para cirugía o anestesia general.		enfermedad bilobar, pobre función hepática, proximidad a vasos mayores. Tamaño < 5cm < 4 nódulos Exclusión: invasión vascular mayor, haber recibido tratamiento combinado de resección o IPE junto con la ARF, haber sido intervenido ARF por hemostasis de CHC durante laparotomía de emergencia, tumores desfavorables para la ARF, o contraindicados para QEA.
Ferrari (2007) Afilación: Departamento de Radiología, Universidad de Siena, Siena, Italia.	Pacientes cirróticos con CHC. 1 Láser 2 ARF	Ensayo clínico aleatorio Nivel de evidencia: II Asignación aleatoria mediante software de aleatorización.	Tamaño muestra: 81 p 1) n=41 2) n=40	Inclusión: un único nódulo de hasta 4 cm de diámetro o hasta 3 nódulos de hasta 3 cm, sin tratar previamente de CHC, nivel de rendimiento entre 0 y 2, función pulmonar entre 0 y 2 (OMS), edad entre 19 y 82 años. Exclusión: Child-Pugh C o cirrosis descompensada (encefalopatía, varices esofágicas mayores)
Gugliemi (2008) Afilación: División de Cirugía General A, Dpto. de Cirugía y Gastroenterología, Universidad de Verona. Italia	Pacientes cirróticos con CHC<6cm y < 4 nódulos 1 ARF 2 RQ	Estudio comparativo prospectivo Nivel de evidencia 3-II RQ es la opción preferida para los pacientes con CHC solitario y Child-Pugh clase A	Tamaño muestra: 200 p 1) n=109 2) n=91 Los pacientes del grupo ARF son significativamente más mayores, más Child-Pugh clase B y con tumores múltiples	Inclusión: pacientes CHC < 6cm y < 4 nódulos, tratados entre enero de 1996 y agosto 2006

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>Hsieh (2004) Afiliaación: División Cirugía General, National Defense Medical Center, Taipei, China.</p>	<p>Pacientes CHC 1 QEA 2 ARF 3 Tratamiento conservativo</p>	<p>Estudio comparativo prospectivo Nivel de evidencia: III 2 Pacientes con más de 3 tumores o alguno superior a 5 cm. son candidatos a QEA, aquellos con concentración de bilirrubina sérica > 2mg/ dl. ARF. Aquellos con hasta 3 tumores menores de 5 cm pueden ir a QEA o ARF de acuerdo a sus preferencias.</p>	<p>Tamaño muestra: 100 p 1) n=20 2) n=40 3) n=40</p>	<p>Inclusión: pacientes con CHC primario provado histológicamente, y función hepática Child-Pugh B o C</p>
<p>Ikeda (2005) Afiliaación: Departamento de Gastroenterología, Toranomon Hospital, Japón.</p>	<p>Pacientes con CHC < 3cm. 1 ARF 2 RQ</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo Nivel de evidencia: 3-III Incluyen pacientes tratados de un primer tumor, 160, y otros 53 en los que se trataba de un tumor recurrente.</p>	<p>Tamaño muestra: 213 p 1) n=153 2) n=60 La elección del tratamiento se realiza por en una conferencia entre médicos y cirujanos. En general los pacientes con localización tumoral profunda son tratados con ARF y los tumores superficiales con RQ.</p>	<p>Inclusión: Pacientes diagnosticados de CHC < 3cm. de diámetro entre marzo de 1999 y abril de 2003 en su Departamento. Del total de 290 pacientes incluyeron los resultados de los 213 pacientes consecutivos que fueron tratados por RQ o ARF.</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>Jansen (2008) Afiliaación: Departamento de Cirugía, Academic Medical Center, Amsterdam, Holanda.</p>	<p>Tumores malignos de hígado. 1 ARF 2 RQ Pacientes ARF cuando no son considerados aptos para la resección</p>	<p>Estudio comparativo prospectivo. Nivel evidencia: 3-II</p>	<p>Tamaño muestra: 39 p 1) n=11 2) n=28 ARF con laparotomía</p>	<p>Inclusión: Pacientes intervenidos de tumor maligno en el hígado entre marzo 2003 y septiembre 2004 en 3 centros.</p>
<p>Leblanc (2008) Afiliaación: Unidad tumores digestivos. Institut Bergonie, Comprehensive Cancer Centre, Bordeaux, France.</p>	<p>Tratamiento quirúrgico de metástasis hepáticas 1 ARF 2 ARF+RQ 3 RQ ARF, diámetro < 50 mm, posición solitaria o bilobar, situada profunda en el hígado, reserva hepática limitada RQ, sin límite de tamaño, unilobar, superficial y con suficiente reserva hepática</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo. Nivel de evidencia III 3 De los 175 pacientes que hasta 2006 habían sido intervenidos seleccionan los 99 que tenía dos años de seguimiento. 60 pacientes tenía metástasis colorrectales.</p>	<p>Tamaño muestra: 99 p 1) n=34 2) n=28 3) n=37 Diferencias significativas en la mediana de lesiones por paciente, más ARF, en la mediana del diámetro, mayor en RQ, lesiones bilobares, más ARF</p>	<p>Inclusión.- Pacientes que fueron operados hasta julio de 2006 de metástasis hepáticas, que tuvieron dos años de seguimiento Exclusión.- operados de recurrencias de metástasis</p>
<p>Leblanc (2008) Afiliaación: Unidad tumores digestivos. Institut Bergonie, Comprehensive Cancer Centre, Bordeaux, France.</p>	<p>Tratamiento quirúrgico de metástasis hepáticas 1 ARF 2 ARF+RQ 3 RQ ARF, diámetro < 50 mm, posición solitaria o bilobar, situada profunda en el</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo. Nivel de evidencia III 3 De los 175 pacientes que hasta 2006 habían sido intervenidos seleccionan los 99 que tenía dos años de seguimiento.</p>	<p>Tamaño muestra: 99 p 1) n=34 2) n=28 3) n=37 Diferencias significativas en la mediana de lesiones por paciente, más</p>	<p>Inclusión.- Pacientes que fueron operados hasta julio de 2006 de metástasis hepáticas, que tuvieron dos años de seguimiento Exclusión.- operados de recurrencias de metástasis</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
	<p>hígado, reserva hepática limitada RQ, sin límite de tamaño, unilobar, superficial y con suficiente reserva hepática</p>	<p>60 pacientes tenía metástasis colorrectales.</p>	<p>ARF, en la mediana del diámetro, mayor en RQ, lesiones bilobares, más ARF</p>	
<p>Lencioni (2003) Afiliaición: División de Radiología Diagnóstica e Intervencionista, Departamento de Oncología, University of Pisa, Italia.</p>	<p>Pacientes con único CHC < 5cm o hasta 3 CHC < 3cm. 1 IPE 2 ARF</p>	<p>Ensayo clínico aleatorio Nivel de evidencia: II Aleatorización mediante lista generada por ordenador.</p>	<p>Tamaño muestra: 102 p 1) n=50 2) n=52</p>	<p>Inclusión: (a) adult patient with hepatic cirrhosis and either a single CHC 5 cm in diameter or smaller or as many as three CHCs each 3 cm in diameter or smaller, (b) CHCs located at least 1 cm away from the hepatic hilum or the gallbladder, (c) absence of vascular invasion or extrahepatic metastases, (d) hepatic cirrhosis classified as Child-Pugh class A or B, (e) prothrombin time ratio (ie, normal time divided by patient's time) greater than 50%, (f) platelet count higher than 50,000 per cubic millimeter (50 – 109/L), (g) no previous treatment for CHC, and (h) ineligibility for surgical resection or transplantation</p>
<p>Lin (2004) Afiliaición: Liver Research Unit, Chang Gung Memorial Hospital, Ghang Gung</p>	<p>Pacientes CHC < 4cm 1 IPE convencional 2 IPE dosis elevada 3 ARF</p>	<p>Ensayo clínico aleatorio Nivel de evidencia: II</p>	<p>Tamaño muestra: 157 p 1) n=52 2) n=53 3) n=52</p>	<p>Inclusión: cirrhotic patients with 1–3 pathology or cytology-proven CHCs for each tumor measuring 1–4 cm in greatest dimension. Exclusión: Child–Pugh grade C, previous CHC treatment, and the</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
Univeresity, Taipei, Taiwan.				tumor located within 5 mm of liver hila or the common bile duct, owing to the risk of injury to the major bile duct following RF ablation.
Lin (2005) Afilación: Liver Research Unit, Chang Gung Memorial Hospital, Ghang Gung Univeresity, Taipei, Taiwan.	Pacientes CHC < 3cm 1 ARF 2 IPE 3 IPAA	Ensayo clínico aleatorio Nivel de evidencia: II	Tamaño muestra: 187 p 1) n=62 2) n=62 3) n=63	Inclusión: (a) adult patients with 1-3 CHCs measuring (3 cm in diameter each, (b) CHC located at least 1 cm away from the hepatic hilum or gall bladder, (c) absence of vascular invasion or extrahepatic metastasis, (d) liver cirrhosis classified as Child-Pugh class A or B, (e) prothrombin time three seconds less than that of control values, (f) platelet count greater than 50 000/mm ³ , and (g) no previous treatment for CHC. Exclusion criteria were patients with Child-Pugh class C, previous CHC treatment, and tumour located within 1 cm of the liver hilum or common bile duct.
Liska (2007) Afilación: Departamento de Cirugía, Charles University Prague, Republica Checa	Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. 1 RF 2 ARF	Estudio comparativo retrospectivo Nivel de evidencia: III 3	Tamaño muestra: 78p 1) n=48 2) n=20 ARF realizada como intervención paliativa.	Inclusión: Pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, intervenidos entre 1998 y 2003. Exclusión: Otros tumores extrahepáticos.

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
Liu (2006) Afiliaación: Departamento de Medicina Intervencionista, First Hospital, Xi'an Jiaotong University. China	Pacientes tratados de CHC. 1 RQ+QEA 2 QEA+ARF 3 QEA 4 Infusión arteria hepática	Estudio retrospectivo Nivel de evidencia: III 3	Tamaño muestra: 874p 1) n=312 2) n=106 3) n=387 4) n=69 El tipo de intervención es elegida de acuerdo al criterio establecido en una conferencia nacional.	Inclusión: Recogen los resultados de todos los pacientes tratados de CHC en su centro entre enero de 1994 y octubre de 2003, para los que tenían seguimiento.
Livraghi (1999) Afiliaación: Departamento de Radiología, Ospedale Civile, Italia	Pacientes CHC < 3cm. 1 IPE 2 ARF	Estudio comparativo prospectivo Nivel de evidencia: III 1	Tamaño muestra: 86 p 1) n=44 2) n=42 La asignación entre los grupos de intervención se realiza en función de la distancia hasta el centro hospitalario. Los que residen a más de 2 horas del hospital se les realiza ARF.	Inclusión: Pacientes consecutivos tratados entre julio de 1995 y julio de 1997 de CHC, con cirrosis o hepatitis crónica. Las lesiones tienen un tamaño igual o inferior a 3 cm. Los pacientes fueron referidos al centro para la realización de IPE, pero accedieron a participar en el estudio. Exclusión: Pacientes con lesiones adyacentes al hilio hepático o la confluencia de las venas hepáticas.
Lu 2005 Afiliaación: Departamento de Cirugía Hepatobiliar, The First Affiliated	Pacientes CHC 1 MCT 2 ARF	Estudio comparativo retrospectivo. Nivel de evidencia: III-3	Tamaño muestra: 102 p 1) n=49 2) n=53 Utilizan ARF cuando esta disponible a partir de marzo 2000	Inclusión: Pacientes con CHC confirmado histológicamente, que han sido sometidos a ablación percutánea entre agosto de 1997 y julio 2002. Exclusión: (1) más de 5 nódulos o alguno mayor de 8 cm. (2) invasión

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China				vascular, (3) metástasis distante o propagación en los ganglios linfáticos, (4) función del hígado Child-Pugh clase C
Luo 2005 Afilación: Departamento de ultrasonidos, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, China.	Pacientes CHC 1 IPE 2 ARF 3a ARF 3b IPE/QEA+ARF	Estudio comparativo retrospectivo Nivel de evidencia: III-3	Tamaño muestra: 255 p 1) n=71 2) n=118 3) n=24 4) n=42	Pacientes tratados de CHC entre agosto de 1999 y mayo de 2005 de IPE, ARF o su combinación.
Lupo (2007) Afilación: Departamento de emergencias y trasplante de órganos, Universidad de Bari, Italia	Pacientes CHC solitario entre 3 y 5 cm. 1 ARF 2 RQ	Tamaño muestra: 102 p 1) n=60 2) n=42 La asignación entre los grupos se realiza de acuerdo a la localización del tumor, cuando esta implique mucha pérdida parenquimal se tratara ARF, así como a aquellos pacientes que rechacen la resección quirúrgica.	Tamaño muestra: 255 p 1) n=71 2) n=118 3) n=24 4) n=42	Inclusión: Pacientes tratados entre 1999 y 2006, con tumor solitario de entre 3 y 5 cm y sin tratamiento previo de CHC, sin tumor extrahepático y función hepática Child-Pugh clase AVB.
Morimoto (2007) Afilación: Gastrointestinal Center, Yokohama	Pacientes con CHC no resecable. 1 IPE 2 ARF	Estudio comparativo prospectivo. Nivel de evidencia: 3-II	Tamaño muestra: 153 p 1) n=43 2) n=110	Inclusión: pacientes que entre mayo 2000 y marzo 2005 fueron diagnosticados por primera vez de CHC, con hasta tres lesiones,

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>City University Medical Center, Yokohama, Japón</p>			<p>Los pacientes seleccionados para IPE son las lesiones con localización subcapsular, localizadas adyacentes a vasos mayores u otros órganos (corazón, vesícula, estómago o intestino), o demostrada diferenciación pobre. En el grupo tratado con ARF hay significativamente mayor proporción de tumores solitarios.</p>	<p>un diámetro máximo de 5 cm, que no reúnan criterios de resección o trasplante, lesión detectable por ultrasonido y sin evidencia de trombosis portal, metástasis extrahepáticas o ascitis incontrolables.</p>
<p>Murakami (2007) Afilación: Departamento de Radiología, National Nagasaki Medical Center, Omura, Japón</p>	<p>Pacientes CHC hipervasculares solitario < 5cm o hasta 3 CHC < 3cm. 1 QEA 2 ARF</p>	<p>Estudio comparativo prospectivo Nivel evidencia: III-2</p>	<p>Tamaño muestra: 238 p 1) n=133 2) n=105 Los pacientes son asignados a los grupos de acuerdo a sus preferencias.</p>	<p>Inclusión: Pacientes intervenidos entre noviembre 1999 y noviembre 2003 con CHC hipervasculares solitarios de hasta 5 cm, o hasta 3 lesiones de hasta 3 cm. Exclusión: Pacientes que al tratamiento previsto añadieron otro.</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
Ohmoto (2006) Afiliaación: División de Hepatología, Kawasaki Medical School, Okayama, Japon.	Pacientes con CHC 1 ARF 2 MCT	Estudio comparativo retrospectivo Nivel de evidencia: 3-III	Tamaño muestra: 118p 1) n=48 2) n=70 No hay diferencias significativas en las características basales entre los grupos	Inclusión: Pacientes con CHC tratados ARF con el electrodo de 2 cm de punta fría entre agosto 2001 y septiembre 2005. MCT tratados entre junio 1997 y enero 2005
Ohmoto (2007) Afiliaación: División de Hepatología, Kawasaki Medical School, Okayama, Japon.	Pacientes co CHC 1 ARF 2 MCT Es el mismo grupo de trabajo de Ohmoto (2006) y el periodo del estudio coincide por lo que puede que haya pacientes que formen parte de los dos estudios.	Estudio comparativo retrospectivo Nivel de evidencia: 3-III	Tamaño muestra: 63p 1) n=24 2) n=39 No hay diferencias significativas en las características basales entre los grupos	Inclusión: Pacientes con CHC hasta 2 cm., tratados ARF con el electrodo de 2 cm de punta fría entre febrero 2002 y febrero 2006. MCT tratados entre junio 1998 y diciembre 2005
Oshowo (2003) Afiliaación: Departamento de Cirugía y Radiología, Royal Free and University College Medical School, London, UK	Metástasis CRC solitarias 1 ARF 2 RQ	Estudio comparativo prospectivo Nivel evidencia: III-2 45 pacientes consecutivos	Tamaño muestra: 45p 1) n=25 2) n=20 Los pacientes ARF tienen contraindicada la resección (7 por otra enfermedad extrahepática, 9 co-morbilidad, 9 próxima a vasos mayores)	Inclusión: 45 pacientes que de forma consecutiva han sido intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal solitaria.

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>Park (2008) Afilación: Departamento de Cirugía. University of Ulsan College of Medicine, and Colorectal Cancer Team, Seoul, Korea.</p>	<p>Metástasis hepáticas metacrónicas de CRC 1 ARF 2 RQ</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo. Nivel de evidencia: III 3 ARF se realiza cuando los pacientes quieren evitar cirugía, por elevada comorbilidad o cuando el hígado remanente proporcionará función pobre. Media seguimiento 49 meses</p>	<p>Tamaño muestra: 89 p 1) n=30 2) n=59 Diferencias significativas CEA (carcinoembryonic antigen) preoperativo, superior ARF, número de metástasis, superior RQ, y tamaño medio de las lesiones, superior RQ</p>	<p>Inclusión.- Pacientes con metástasis hepáticas, como primer sitio de metástasis, intervenidos entre octubre 1995 y diciembre 2005. Exclusión.- metástasis sincrónicas, metástasis extra-hepáticas y tratamiento con ARF combinada con otra técnica.</p>
<p>Pawlik (2006) Afilación: Departamento de Cirugía Oncológica. Universidad de Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA.</p>	<p>Cuatro o más metástasis hepáticas de CRC intervenidos con intención curativa. 1 RQ 2 ARF 3 ARF+RQ Algunos de los autores coinciden con los de Aloia et al, es la misma institución y fechas similares. Pero son distinto grupo de pacientes</p>	<p>Estudio comparativo prospectivo Nivel de evidencia: III 3 Sólo ARF en pacientes con lesiones consideradas irresecables, ARF+RQ, resección en lesiones dominantes combinada con ARF en lesiones menores, para pacientes que de otra forma serían considerados inoperables. Mediana de seguimiento 32,4 meses.</p>	<p>Tamaño muestra: 159 p 1) n=46 2) n=12 3) n=101</p>	<p>Inclusión.- Pacientes con más de cuatro metástasis hepáticas tratados entre abril de 1996 y septiembre 2004, histológicamente confirmados y tratados con intención curativa.</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>Seror (2006) Afilación: Servicio de Radiología, Hospital Jean Verdier, Paris, Francia</p>	<p>Pacientes CHC 1 IPE 2 ARF</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo. Nivel de evidencia 3-III</p>	<p>Tamaño muestra: 117 p 1) n=57 2) n=60 ARF empieza a utilizarse a partir de diciembre del 2000.</p>	<p>Inclusión: Paciente entre enero de 1996 y octubre 2002 con CHC < 5 cm, y < 3 nódulos, tumor bien delimitado con ultrasonidos, no invasión portal o segmental, contraindicaciones a la cirugía como primera opción de tratamiento. Exclusión: metástasis extrahepáticas, Child-Pugh clase C, índice de protombina < 40%, o cuenta de plaquetas < 40*10³/mm³</p>
<p>Shibata 2002 Afilación: Dpto. de Medicina Nuclear y Diagnóstico de Imagen, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japón</p>	<p>Pacientes CHC solitario < 4cm o hasta 3 lesiones < 3cm. 1 MCT 2 ARF</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado Nivel de evidencia: II Aleatorización mediante sobres cerrados.</p>	<p>Tamaño muestra: 72p 1) n=36 2) n=36</p>	<p>No explicita criterios de inclusión y exclusión.</p>
<p>Shiina (2005) Afilación: Departamento de Gastroenterología, University of Tokyo, Tokyo, Japón.</p>	<p>Pacientes con hasta 3 CHC < 3 cm 1 ARF 2 IPE</p>	<p>Ensayo clínico aleatorio Nivel de evidencia: II</p>	<p>Tamaño muestra: 232 p 1) n=118 2) n=114</p>	<p>Inclusión: (1) histopathologically confirmed carcinoma or a lesion showing characteristic imaging features of hepatocellular carcinoma, (2) lesions were unresectable or the patient had refused surgery, (3) 3 or fewer lesions, each 3 cm or less in diameter, (4) liver</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>Takahashi (2007) Afiliaición: División de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japón.</p>	<p>Pacientes CHC, Child-Pugh A (Milan criteria) 1 RQ 2 ARF Mediana seguimiento 36,7 meses</p>	<p>Estudio comparativo prospectivo Nivel de evidencia 3-II</p>	<p>Tamaño muestra: 224 p 1) n=53 2) n=171 Diferencias significativas en cuanto al tamaño del tumor, superior en RQ.</p>	<p>function of Child-Pugh class A or B, (5) no extrahepatic metastasis or vascular invasion, and (6) no previous or simultaneous malignancies. Exclusion: excessive bleeding tendency (platelet count below 50 * 10⁹/L or prothrombin activity below 50%) or refractory ascites. No patient was excluded because of lesion locations.</p> <p>Inclusión: Pacientes CHC Child-Pugh A tratados entre marzo de 1999 y septiembre de 2004</p>
<p>Vivarelli (2004) Afiliaición: Departamento de Cirugía y Trasplante, Hospital S. Orsola, Universidad de Bologna, Italia.</p>	<p>Pacientes CHC y cirrosis 1 RQ 2 ARF</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo Nivel de evidencia: 3-III</p>	<p>Tamaño muestra:158 p 1) n=79 2) n=79 La RQ es considerada el tratamiento de elección en pacientes Child-Pugh A y Child- Pugh B con</p>	<p>Incluyen los pacientes con CHC y cirrosis, tratados de forma consecutiva entre enero de 1998 y diciembre de 2002, en dos unidades distintas. Los que han recibido RQ en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Bologna y los intervenidos ARF en el Departamento</p>

Autores	Intervención	Diseño del estudio	Población	Criterios inclusión/ exclusión
<p>White (2007) Afilación: Departamento de Radiología intervencionista. Memorial Sloan- Kettering Cancer Center, New York. USA</p>	<p>Metástasis hepáticas solitarias 1 RQ 2 ARF</p>	<p>Estudio comparativo de dos bases de datos prospectivas, con diferentes tiempos de seguimiento. Nivel de evidencia III 2I ARF sólo en los casos en los que la resección está contraindicada. ARF pacientes pueden haber sufrido ya una resección anterior.</p>	<p>pequeños tumores. La ARF es considerada tratamiento de elección en pacientes Child- Pugh B o tumores multinodulares. Los pacientes presentan diferencias basales en la mayoría de criterios.</p> <p>Tamaño muestra: 52 1) n=30 Resección amplia, no anatómica 1992-2002 2) n=22 Percutánea ARF 2000-2004 Diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexos (más mujeres ARF), año de tratamiento (posterior ARF), resección anterior practicada (más ARF), tumor extrahepático (más RQ), nivel CEA (más ARF), mediana seguimiento (más RQ)</p>	<p>de Cirugía de la Universidad de Verona.</p> <p>Inclusión: Pacientes intervenidos CRCLM solitarias mediante resección amplia o ARF entre. Exclusión, pacientes con infusión arteria hepática concurrente.</p>

Anexo 7. Tabla de evidencia estudios económicos

Estudio	Población	Alternativas	Metodología	Resultados
Shetty (2001) EE.UU.	Pacientes con tumores malignos de hígado.	1) Cuidado paliativo 2) ARF	Modelo exploratorio, que intenta identificar cual es la razón coste-efectividad de la ARF frente a los cuidados paliativos, suponiendo distintos escenarios en los que la ARF puede prolongar la vida entre 0 y 60 meses. Los costes incluidos, evaluación inicial, procedimiento ARF y seguimiento, están medidos por el reembolso de Medicare. La tasa de descuento utilizada es el 5%	El coste efectividad de la ARF frente al cuidado paliativo, si prolonga la vida 6 meses, 1, 2 3 o 5 años, será 20.424, 11.407, 6.731, 5.034 ó 3.492 dólares por año de vida ganado.
Gazelle (2004) Estados Unidos	Pacientes con metástasis de cáncer colorrectal	Compara estrategias de ARF y RQ combinadas con diferentes tiempos de seguimiento, y número de lesiones que puede alcanzar con cada uno de los tratamientos. Incluye además una estrategia de no tratar.	Estudio coste-utilidad, realizado con un modelo de decisión y simulación de una cohorte de Monte-Carlo. Simula el número de lesiones y la localización de las mismas y de acuerdo a esto puede recibir un tratamiento u otro. Los resultados de efectividad están obtenidos	La estrategia de seguimiento cada cuatro meses y resección de hasta 6 metástasis, comparada con la estrategia de ablación más efectiva, seguimiento cada 12 meses y ablación de hasta 6 metástasis, obtiene una razón coste-efectividad de 17.800 \$

Estudio	Población	Alternativas	Metodología	Resultados
			de la literatura o estimados por consenso de expertos. Los costes están estimados desde la perspectiva de la sociedad y convertidos a dólares de 1998. Los costes están obtenidos del reembolso de Medicare. Costes y efectos están descontados al 3%. La calidad de vida está modelada de acuerdo a la escasa evidencia disponible de calidad de vida en pacientes con metástasis colorrectal.	por año de vida ajustado por calidad ganado.
Ikeda (2005) Japón	Pacientes con HCC pequeño, de hasta 3 cm.	1) ARF percutánea 2) RQ	Estudio de costes, realizado con datos de 213 pacientes consecutivos tratados mediante ARF o RQ. Incluye únicamente los costes médicos directos. Entre ellos distinguiría entre costes de diagnóstico pre-tratamiento, tratamiento, cuidados y seguimiento post-tratamiento, admisión hospitalaria y tratamiento de la recurrencia local. La tasa de descuento utilizada es 0%	1) 1.003.500 yenes 2) 1.745.100 yenes.

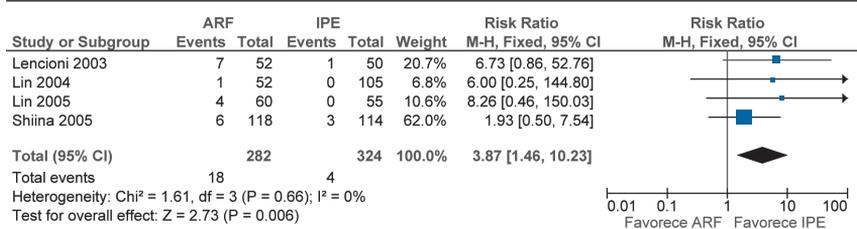
Estudio	Población	Alternativas	Metodología	Resultados
Seror (2006) Francia	Pacientes con HCC pequeños (<3,5 cm), con cirrosis bien compensada.	1) IPE (n=57) 2) ARF (n=60)	Estudio de costes de la enfermedad realizado con datos reales de pacientes tratados en su institución. Incluye los costes del primer año de tratamiento, tanto de estancia hospitalaria, procedimientos, pruebas, suministros y overheads. Los costes unitarios están obtenidos del departamento de contabilidad del hospital.	Coste medio de la IPE es 1.534 € y para la ARF 1.196 €. El mayor componente de estos costes se debe a la hospitalización. La ARF implica más coste de material desechable y por más estancias derivadas de complicaciones.
Seror (2006) Francia	Pacientes con HCC pequeños (<3,5 cm), con cirrosis bien compensada.	1) IPE (n=57) 2) ARF (n=60)	Estudio de costes de la enfermedad realizado con datos reales de pacientes tratados en su institución. Incluye los costes del primer año de tratamiento, tanto de estancia hospitalaria, procedimientos, pruebas, suministros y overheads. Los costes unitarios están obtenidos del departamento de contabilidad del hospital.	Coste medio de la IPE es 1.534 € y para la ARF 1.196 €. El mayor componente de estos costes se debe a la hospitalización. La ARF implica más coste de material desechable y por más estancias derivadas de complicaciones.
Bonastre (2007) Francia	Pacientes con tumores malignos en el hígado, de seis centros franceses	1) ARF percutánea ambulatoria 2) ARF percutánea hospitalaria 3) ARF paroscópica 4) ARF resección quirúrgica	Estudio de costes de la ARF, teniendo en cuenta la forma de realización, basado en datos reales de pacientes de 6 centros médicos distintos. Desde la perspectiva del proveedor	Los costes de la distinta formas de realizar la ARF obtenidos son: 1) 1.581 € 2) 3.824 €

Estudio	Población	Alternativas	Metodología	Resultados															
			de servicios sanitarios incluye la utilización de recursos durante la hospitalización (días hospitalización por tipo de estancia, duración de la intervención, tratamiento complicaciones, suministros específicos, pruebas de imagen y biológicas y medicamentos). Los costes unitarios son obtenidos de los centros.	3) 8.194 € 4) 12.967 €															
McKay (2007) Canada	Pacientes con tumores malignos en el hígado.	1) Resección quirúrgica (n=7) 2) ARF (n=7) 3) Quimioterapia sistémica (n=20) 4) Control de síntomas (n=60)	Estudio coste-utilidad, realizado con datos reales de pacientes. La medida de utilidad está obtenida con el cuestionario HUI3*, recogido a las 2 semanas y 3, 6, 9, 12 y 18 meses después del comienzo del tratamiento. El análisis se realiza desde una perspectiva social, recogiendo consumo recursos médicos, no médicos y de pérdida de productividad. Se utiliza un modelo de Markov para extrapolar a un horizonte temporal de 5 años y utiliza datos de supervivencia de la literatura.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tto</th> <th>Coste (\$ Can)</th> <th>AVAC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1)</td> <td>20.122</td> <td>2,58</td> </tr> <tr> <td>2)</td> <td>15.730</td> <td>1,95</td> </tr> <tr> <td>3)</td> <td>15.069</td> <td>1,18</td> </tr> <tr> <td>4)</td> <td>3.899</td> <td>0,82</td> </tr> </tbody> </table> <p>Con estos resultados la resección quirúrgica tendría una razón coste efectividad incremental de aproximadamente 7.000 dólares canadienses por cada AVAC, con respecto a la ARF.</p>	Tto	Coste (\$ Can)	AVAC	1)	20.122	2,58	2)	15.730	1,95	3)	15.069	1,18	4)	3.899	0,82
Tto	Coste (\$ Can)	AVAC																	
1)	20.122	2,58																	
2)	15.730	1,95																	
3)	15.069	1,18																	
4)	3.899	0,82																	

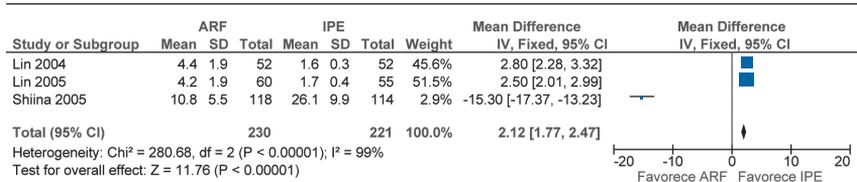
* Health Utility Index Mark III

Anexo 8. Parámetros utilizados en el análisis de sensibilidad de la evaluación económica

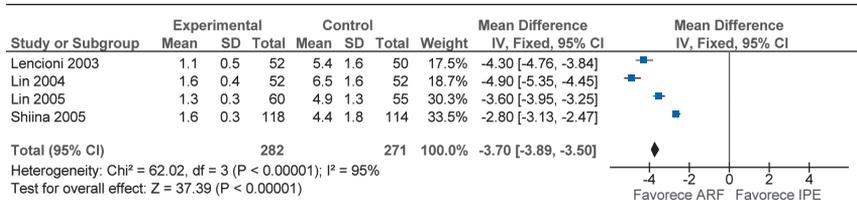
Meta-análisis de complicaciones IPE frente ARF



Meta-análisis duración ingreso hospitalario post-intervención IPE frente ARF



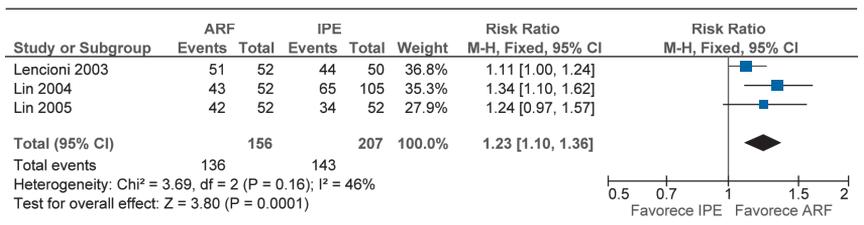
Meta-análisis número de procedimientos IPE frente ARF



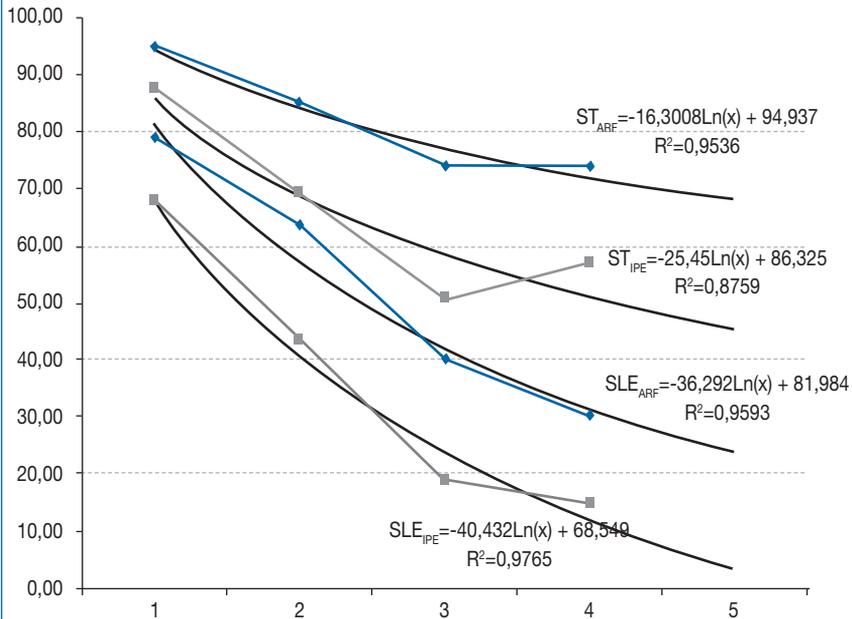
Meta-análisis supervivencia total 1, 2, 3 y 4 años, IPE frente ARF



Meta-análisis supervivencia libre enfermedad, 1, 2, 3 y 4 años, IPE frente ARF



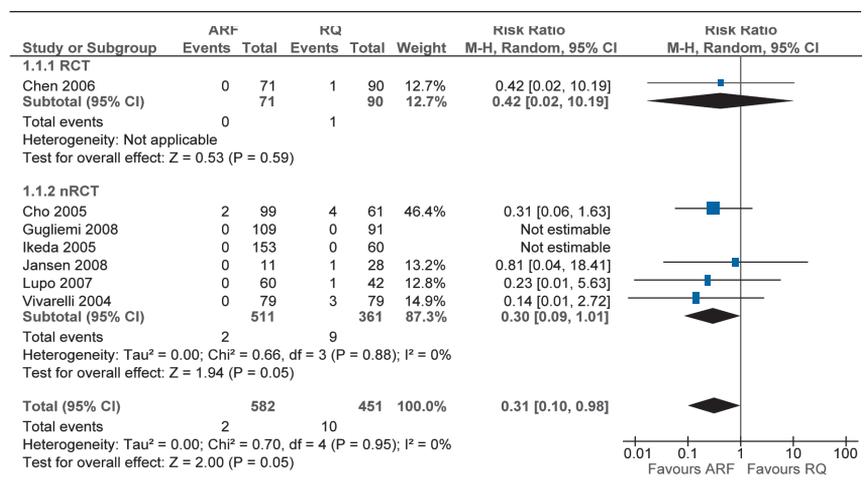
Modelo de ajuste de supervivencia total y libre de enfermedad, IPE frente ARF



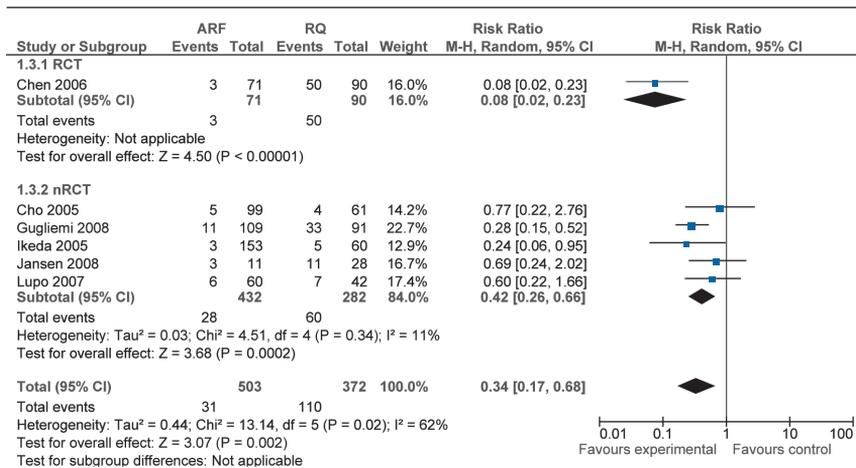
Valores utilizados en análisis de sensibilidad y resultados del modelo, IPE frente ARF

Parámetro	Valores		ICER (€/Año de vida ganado)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Mortalidad ARF	0,00	0,02	1274	1289
Complicaciones ARF	0,02	0,13	1252	1303
Hospitalización ARF	1,00	2,77	1274	1547
Nº proced. ARF	1,25	1,64	1182	1396
Tiempo Qx ARF	0,25	2,00	940	1719
C Electrodo ARF	485,00	1455,00	1055	1492
C TAC	163,00	490,00	931	1616
C Visita seguimiento	25,00	76,00	1221	1327
C Día Ingreso Hosp	247,00	740,00	1208	1340
C Hora Qx	494,00	1482,00	1250	1298
C QEA	1386,00	4159,00	1358	1189
C a-fetopr oteina	8,00	25,00	1256	1291
Todos costes	0,50	1,50	637	1910
Tasa descuento	0,00	0,06	1133	1438
Superv. sin enferm. ARF	LI meta-análisis	LS meta-análisis	1434	1255
Superv. Total ARF	LI meta-análisis		3269	1208

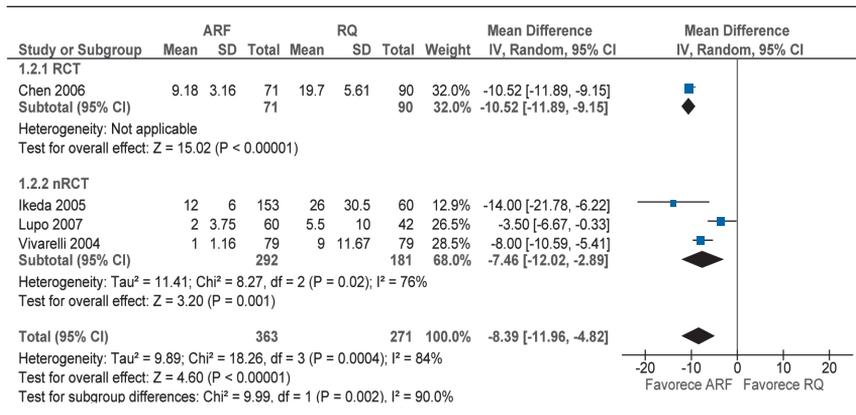
Meta-análisis mortalidad ARF frente RQ



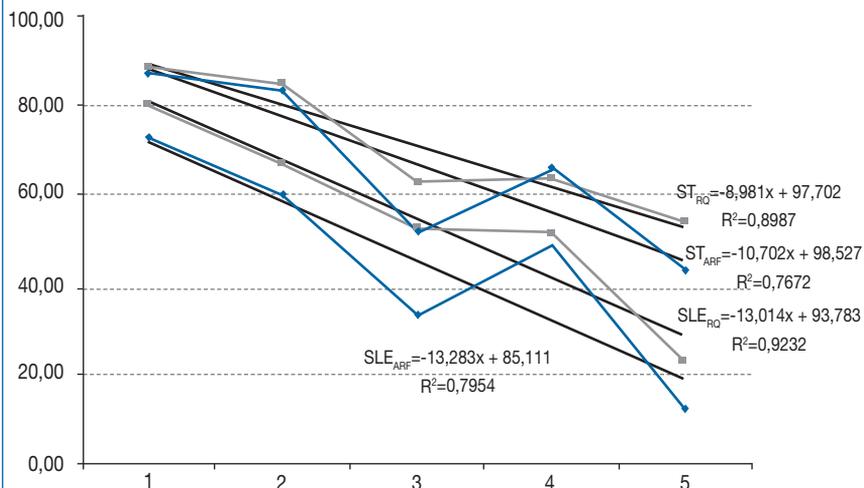
Meta-análisis complicaciones ARF frente RQ



Meta-análisis supervivencia ARF frente RQ



Modelo de ajuste de supervivencia total y libre de enfermedad, ARF frente RQ



Valores utilizados en análisis de sensibilidad y resultados del modelo, IPE frente ARF

Parámetro	Valor		RCEI (€/años de vida ganados)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Mortalidad ARF	0,02	0,00	6253	6245
Complicaciones ARF	0,20	0,05	6036	6262
Hospitalización ARF	-4,82	-11,96	4459	8032
Nº proced. ARF	1,10	1,70	6841	5649
Tiempo Qx RQ	1,00	6,00	3237	8251
C Electrodo ARF	485,00	1455,00	6934	5556
C TAC	163,00	490,00	5915	6576
C Visita seguimiento	25,00	76,00	6194	6296
C Día Ingreso Hosp	247,00	740,00	3971	8520
C Hora Qx	494,00	1482,00	4942	7549
C QEA	1386,00	4159,00	6410	6081
C α-fetoproteína	8,00	25,00	6229	6262
Todos costes	0,50	1,50	3123	9368
Tasa descuento	0,00	0,06	4613	8218
Superv. libre enferm. ARF	Dif contraria	Igual RQ	5975	6516
Superv. Total ARF	Dif contraria	Igual RQ	3446	-509110

Referencias Bibliográficas

- 1 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557-76.
- 2 Ministerio de Sanidad y Consumo La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones. 2005.
- 3 Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36.
- 4 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- 5 Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003 Oct;90(10):1240-3.
- 6 Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2007 Apr;34(2 Suppl 1):S7-11.
- 7 Arciero CA, Sigurdson ER. Diagnosis and treatment of metastatic disease to the liver. *Semin Oncol*. 2008 Apr;35(2):147-59.
- 8 Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma—an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jun 1;23(11):1535-47.
- 9 Müller C. Hepatocellular carcinoma--rising incidence, changing therapeutic strategies. *Wien Med Wochenschr*. 2006 Jul;156(13-14):404-9.
- 10 Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30:1434-40
- 12 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
- 11 Bremers AJ, Ruers TJ. Prudent application of radiofrequency ablation in resectable colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Aug;33(6):752-6.
- 13 Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, Gervais D, Gillams AR, Kane RA, Lee FT Jr, Livraghi T, McGahan J, Phillips DA, Rhim H, Silverman SG; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):728-39.
- 14 Beland M, Mueller PR, Gervais DA. Thermal ablation in interventional oncology. *Semin Roentgenol*. 2007 Jul;42(3):175-90.
- 15 Garrean S, Hering J, Helton WS, Espat NJ. A primer on transarterial, chemical, and thermal ablative therapies for hepatic tumors. *Am J Surg*. 2007 Jul;194(1):79-88.

- 16 Machi F, Uchida S, Sumida K, Limm WM, Hundahl SA, Oishi AJ, et al. Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J Gastrointestinal Surg* 2001; 5: 477-89.
- 17 Pérez-Robledo JP, Prieto-Nieto MI, Olveira A, de Gracia MM, Erdozain JC, Carrión G, Segura JM, Rodríguez-Montes JA, Martín LG. Laparoscopic radiofrequency of a liver focal lesion of colorrectal origin *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Apr;100(4):250-2.
- 18 Al-asfoor A, Fedorowicz Z. Resección versus ninguna intervención u otras intervenciones quirúrgicas para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 19 Augustovski F, Pichon Riviere A, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Regueiro A. Usefulness of radiofrequency ablation of liver tumors. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2005.
- 20 Bouza Alvarez C, Martin Fernandez J, Magro de la Plaza M A, Aguado Bustos F, Gutierrez Calvo A, Granell Vicent J, Amate Blanco J M. Efficacy and safety of radiofrequency ablation of malignant liver tumours: a systematic review IPE-04/43 (Public report). *Anales del Instituto de Estudios Madrilenos* 2004: 135.
- 21 Galandi D, Antes G. Ablación térmica por radiofrecuencia versus otras intervenciones para el carcinoma hepatocelular (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 22 Marlow N E, et al. Radiofrequency Ablation for the Treatment of Liver Tumours: A Systematic Review. ASERNIP-S Report No. 56. Adelaide, South Australia: ASERNIP-S, August 2006.
- 23 Medical Services Advisory Committee. Radiofrequency ablation of liver tumours. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC) 2003: 108.
- 24 National Institute for Clinical Excellence. Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004: 2.
- 25 The Medical Advisory Secretariat. Radio Frequency Ablation for Primary Liver Cancer. Ontario. 2004.
- 26 Lencioni RA, Allgaier H-P, 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(1): 235-40.
- 27 Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma <=4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127(6): 1714-23.
- 28 Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. Vol. 2005; 54(8): 1151-6.

- 29 Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005; 129(1): 122-30.
- 30 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):655-61.
- 31 Luo B-M, Wen Y-L, Yang H-Y, Zhi H, Xiao X-Y, Ou B, Pan J-S, Ma J-H. Percutaneous ethanol injection radiofrequency and their combination in treatment of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2005; 11(40): 6277-80.
- 32 Morimoto M, Numata K, Sugimori K, Shirato K, Kokawa A, Oka H, Hirasawa K, Koh R, Nihommatsu H, Tanaka K. Successful initial ablation therapy contributes to survival in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 21;13(7):1003-9.
- 33 Seror O, N'Kontchou G, Tin Tin Htar M, Durand-Zaleski I, Trinchet JC, Sellier N, Beau-grand M. Ethanol versus radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a retrospective study of efficacy and cost. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Nov;30(11):1265-73.
- 34 Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, Konishi J. Small hepatocellular carcinoma: Comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002; 223(2): 331-7.
- 35 Lu M-D, Xu H-X, Xie X-Y, Yin X-Y, Chen J-W, Kuang M, Xu Z-F, Liu G-J, Zheng Y-L. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A retrospective comparative study. *Journal of Gastroenterology*. 2005; 40(11): 1054-1060.
- 36 Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S. Thermal ablation therapy for hepatocellular carcinoma: comparison between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Hepatogastroenterology*. 2006 Sep-Oct;53(71):651-4.
- 37 Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S. Radiofrequency ablation versus percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas: a retrospective comparative study. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jun;54(76):985-9.
- 38 Ferrari FS, Megliola A, Scorzelli A, Stella A, Vigni F, Drudi FM, Venezia D. Treatment of small CHC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results. *Radiol Med*. 2007 Apr;112(3):377-93.
- 39 Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, Yi CH. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Apr 9;299(14):1669-77.
- 40 Hsieh CB, Chang HM, Chen TW, Chen CJ, Chan DC, Yu JC, Liu YC, Chang TM, Shen KL. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization, laparoscopic radiofrequency ablation, and conservative treatment for decompensated cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2004; 10(4): 505-8.
- 41 Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lam CM, Yuen J, Tso WK, Fan ST. Comparable survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization. *Arch Surg*. 2006 Dec;141(12):1231-6.

- 42 Murakami T, Ishimaru H, Sakamoto I, Uetani M, Matsuoka Y, Daikoku M, Honda S, Koshiishi T, Fujimoto T. Percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: rate and risk factors for local recurrence. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Jul-Aug;30(4):696-704.
- 43 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 Mar;243(3):321-8.
- 44 Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C, Cavallari A. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Annals of Surgery* 2004; 240(1): 102-7.
- 45 Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Hwang YJ, Kim YI. [The comparative results of radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma.]. *Korean Journal of Hepatology* 2005; 11(1): 59-71.
- 46 Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Arase Y, Kumada H, Matsuda M, Hashimoto M, Watanabe G. Cost-effectiveness of radiofrequency ablation and surgical therapy for small hepatocellular carcinoma of 3cm or less in diameter. *Hepatol Res.* 2005 Nov;33(3):241-9.
- 47 Liu YM, Qin H, Wang CB, Fang XH, Ma QY. Comparison of therapeutic effectiveness of combined interventional therapy for 1126 cases of primary liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Aug 21;12(31):5060-3.
- 48 Lupo L, Panzera P, Giannelli G, Memeo M, Gentile A, Memeo V. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection? *HPB (Oxford).* 2007;9(6):429-34. (2).
- 49 Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Nagashima M, Kitai S, Tatsumi C, Minami Y, Ueshima K, Fukunaga T, Haji S. Outcomes of nontransplant potentially curative therapy for early-stage hepatocellular carcinoma in Child-Pugh stage A cirrhosis is comparable with liver transplantation. *Dig Dis.* 2007;25(4):303-9.
- 50 Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, Pachera S, Campagnaro T, D'Onofrio M, Martone E, Nicoli P, Iacono C. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg.* 2008 Jan;12(1):192-8.
- 51 Jansen MC, van Wanrooy S, van Hillegersberg R, Rijken AM, van Coevorden F, Prevoo W, van Gulik TM. Assessment of systemic inflammatory response (SIR) in patients undergoing radiofrequency ablation or partial liver resection for liver tumors. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Jun;34(6):662-7.
- 52 Lü MD, Kuang M, Liang LJ, Xie XY, Peng BG, Liu GJ, Li DM, Lai JM, Li SQ. [Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006 Mar 28;86(12):801-5. Chinese.
- 53 Leblanc F, Fonck M, Brunet R, Becouarn Y, Mathoulin-Pélessier S, Evrard S. Comparison of hepatic recurrences after resection or intraoperative radiofrequency ablation indicated by size and topographical characteristics of the metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Feb;34(2):185-90.

- 54 Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA, Dale PS, Howard RJ, Henderson JM, Bolton JS, Stain SC. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*. 2004; 239(6): 818-7.
- 55 Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006 May;141(5):460-6; discussion 466-7.
- 56 Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*. 2006 Feb;10(2):240-8. (2).
- 57 Liska V, Treska V, Holubec L, Kormunda S, Skalicky T, Sutnar A, Topolcan O. Recurrence of colorectal liver metastases after surgical treatment: multifactorial study. *Hepatogastroenterology*. 2007 Sep;54(78):1741-4.
- 58 White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, Getrajdman GI, Jarnagin WR, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2007 Mar;11(3):256-63.
- 58 Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim PN, Won HJ, Kim JC. Radiofrequency ablation for meta-chronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):227-32.
- 59 Shetty SK, Rosen MP, Raptopoulos V, Goldberg SN. Cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation for malignant hepatic neoplasms. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 Jul;12(7):823-33.
- 60 Gazelle GS, McMahon PM, Beinfeld MT, Halpern EF, Weinstein MC. Metastatic colorectal carcinoma: cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation versus that of hepatic resection. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):729-39.
- 61 Bonastre J, De Baère T, Elias D, Evrard S, Rouanet P, Bazin C, Giovannini M, Delpero JR, De Pouvourville G, Marchal F. Cost of radiofrequency ablation in the treatment of hepatic malignancies. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 Oct;31(10):828-35.
- 62 McKay A, Kutnikoff T, Taylor M. A cost-utility analysis of treatments for malignant liver tumours: a pilot project. *HPB (Oxford)*. 2007;9(1):42-51.
- 63 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993; 270(21):2598-2601.
- 64 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271(1):59-63.



9 788445 132463

P.V.P.: 10 euros