

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Evaluación de la Supervivencia tras  
Termocoagulación por Radiofrecuencia del  
Nódulo Pulmonar Maligno**

Fernando Gómez Muñoz

Radiología Intervencionista

Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Valencia, 2013

**Autor:**

**Fernando Gómez Muñoz**

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Institut Begonié, Bourdeaux, France

**Tutores:**

**Dr. Luis Martí Bonmatí**

Director del Área de Imagen Médica

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

**Dr. José Joaquín Martínez Rodrigo**

Jefe de Servicio de Radiología

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España



**D. Luis Martí Bonmatí:**

Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia. ...

**D. José Joaquín Martínez Rodrigo:**

Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia. ...

**CERTIFICAMOS:**

Que la Tesis Doctoral Titulada “Evaluación de la Supervivencia tras Termocoagulación por Radiofrecuencia del Nódulo Pulmonar Maligno” ha sido realizada íntegramente por D. Fernando Gómez Muñoz bajo nuestra supervisión.

Dicho trabajo está concluido y, en nuestro criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos la presente certificación en Valencia a .....

**Fdo. Dr. Luis Martí Bonmatí**

**Fdo. Dr. José Joaquín Martínez Rodrigo**

**AGRADECIMIENTOS:**

A mis padres y hermanos, a mi familia, la que está y la que no está, por todo.

A Luis Martí, Jose Martínez, Jean Palussiere, Juan Domínguez, Roger Barranco Julio Rambla, Raúl García, Julio Mayol... a mis profesores y todo aquel que me enseñó algo en algún momento.

A todos y cada uno de mis amigos y aquellos con los que he compartido unas risas.



## PUBLICACIONES

De esta tesis doctoral se han derivado las siguientes publicaciones:

Palussière J, Gómez FM, Cannella M, Ferron S, Descat E, Fonck M, Brouste V, Avril A. ***Single-session radiofrequency ablation of bilateral lung metastases. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Aug;35(4):852-9.***

Palussière J, Cannella M, Gómez FM, Ferron S, Descat E. ***Stellate ganglion injury after percutaneous radiofrequency ablation of a lung tumor. Cardiovasc Intervent Radiol. 2011 Aug;34(4):873-6.Dec 10.***

Gómez FM, Palussière J. ***[Why radiofrequency for the treatment of primary lung tumors?]. Med Clin (Barc). 2010 Nov 6;135(13):596-7.***

Gómez FM, Palussière J, Santos E, Tourdias T, Cornélis F, Saiz V, Montes H, Eker O. ***Radiofrequency thermocoagulation of lung tumours. Where we are, where we are headed. Clin Transl Oncol. 2009 Jan;11(1):28-34.***



## Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introducción .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>2. Cáncer de pulmón y Radiofrecuencia .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>2.1. Bases físicas de la radiofrecuencia .....</b>   | <b>17</b> |
| 2.1.1. Componentes de un sistema de RF .....  | 18        |
| 2.1.2. Biofísica de la RF .....   | 20        |
| 2.1.3. Termodinámica de la RF .....   | 21        |
| 2.1.4. Efectos tisulares de la RF .....   | 24        |
| 2.1.5. Particularidades de la RF de pulmón .....  | 27        |
| <b>2.2. Bases fisiológicas de la termoterapia por RF .....</b>                                | <b>28</b> |
| 2.2.1. Efectos directos de la hipertermia en los tejidos humanos .....                        | 28        |
| 2.2.2. Efectos de la RF en el sistema inmune .....  | 30        |
| <b>2.3. El cáncer de pulmón .....</b>   | <b>32</b> |
| 2.3.1. El cáncer de pulmón primario .....   | 32        |
| 2.3.2. Cáncer de pulmón secundario .....  | 35        |
| <b>2.4. Indicaciones y contraindicaciones de la radiofrecuencia de pulmón .....</b>           | <b>36</b> |
| 2.4.1. Indicaciones .....   | 36        |
| 2.4.2. Contraindicaciones .....   | 37        |
| <b>2.5. Complicaciones .....</b>  | <b>40</b> |
| 2.5.1. Neumotórax .....   | 40        |
| 2.5.2. Derrame pleural .....  | 42        |
| 2.5.3. Necesidad de colocación de tubo de tórax .....   | 43        |
| 2.5.4. Hemorragia Alveolar .....  | 44        |
| 2.5.5. Dolor torácico .....   | 46        |
| 2.5.6. Lesión nerviosa .....  | 46        |
| 2.5.7. Muerte .....   | 49        |
| 2.5.8. Otros .....  | 49        |
| <b>2.5. Seguimiento por imagen en los pacientes tratados mediante RF .....</b>                | <b>50</b> |
| <b>2.6. Evolución por TC de los nódulos tratados mediante RF .....</b>                        | <b>53</b> |
| <b>3. Objetivos concretos .....</b>   | <b>57</b> |
| <b>4. Hipótesis de trabajo .....</b>  | <b>59</b> |
| <b>4.1. ¿Tiene sentido el tratamiento local de los tumores primarios pulmonares?</b><br>..... | <b>59</b> |

|  |            |
|--|------------|
| 4.2. ¿Tiene sentido el tratamiento local de las metástasis pulmonares? .....                                   | 60         |
| 4.3. ¿Tiene sentido el tratamiento de las lesiones bilaterales de pulmón en una sola sesión? .....             | 63         |
| <b>5. Metodología .....</b>  | <b>65</b>  |
| 5.1. Selección de pacientes .....  | 65         |
| 5.2. Selección de pacientes .....  | 67         |
| 5.3. Consideraciones técnicas de radiofrecuencia.....  | 68         |
| 5.4. Validación clínica .....  | 73         |
| 5.5. Seguimiento por imagen .....  | 75         |
| <b>6. Resultados. ....</b>   | <b>77</b>  |
| 6.1. Supervivencia de los pacientes con tumores pulmonares tratados mediante radiofrecuencia .....             | 77         |
| 6.2. Supervivencia de los tumores pulmonares tratados mediante radiofrecuencia por subtipo histológico.....    | 82         |
| 6.2.1. CPCNP .....   | 82         |
| 6.2.2. Metástasis de cáncer colorrectal .....  | 83         |
| 6.2.3. Metástasis de carcinomas renales.....   | 83         |
| 6.2.4. Metástasis de sarcomas.....   | 84         |
| 6.3. Análisis de los resultados de la radiofrecuencia bilateral de tumores pulmonares en una sola sesión ..... | 84         |
| 6.4. Complicaciones .....  | 87         |
| 6.3. Análisis de la recidiva local en función del tamaño .....   | 89         |
| <b>8. Discusión .....</b>  | <b>91</b>  |
| 8.1. El estado actual de la RF de pulmón .....   | 91         |
| 8.2. ¿Cuál es el tipo de anestesia idóneo para la RF de pulmón? .....  | 95         |
| 8.3. Coste-Efectividad de la RF de pulmón.....   | 96         |
| 8.4. ¿Cómo podemos superar las limitaciones de la RF en el pulmón? .....                                       | 98         |
| 8.5. Sinergias de la RF de pulmón con otros tratamientos. ....   | 99         |
| 8.5.1. RF asociada a quimioterapia sistémica.....  | 99         |
| 8.5.2. RF asociada a quimioterapia locorregional.....  | 100        |
| 8.5.3. RF asociada a radioterapia.....   | 101        |
| 8.5.4. RF asociada a cirugía .....   | 102        |
| 8.6. RF como tratamiento de los carcinomas broncoalveolares de pulmón. ....                                    | 102        |
| <b>9. Conclusiones .....</b>   | <b>104</b> |
| <b>10. Bibliografía .....</b>  | <b>106</b> |
| <b>11. Anexos .....</b>  | <b>120</b> |

## 1. Introducción

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más letal entre los sujetos con cáncer en todo el mundo [1]. Esta enfermedad ocasiona importantes cambios en la calidad de vida de los pacientes y genera unos gastos directos e indirectos tremendamente cuantiosos [2,3].

El manejo óptimo de los pacientes con cáncer de pulmón es absolutamente imprescindible para mejorar la calidad del proceso sanitario y no mermar su calidad de vida. Los tumores pulmonares primarios se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad, siendo un 30-35% de casos localmente avanzados

y presentándose en un 40% de casos con metástasis, lo cual condiciona una supervivencia a los 5 años del diagnóstico inferior al 10% [4,5].

En 1995 se publicó que solo un 25% de los pacientes se diagnostican en un estadio lo suficientemente precoz de forma que sea factible proceder a un tratamiento con intención curativa o que éste proporcione al menos un importante aumento de la supervivencia [5]. Los estudios que comparan la cirugía con la cirugía más la quimioterapia dan unos resultados que incluyen una proporción de riesgo de 0.87 (reducción del 13% del riesgo de muerte, equivalente con una ventaja absoluta del 5% en cinco años), aquellos que comparan la radioterapia radical con la radioterapia radical más la quimioterapia otorgan una proporción de riesgo de 0.87 (la reducción del 13% del riesgo de muerte; ventaja absoluta del 4% en dos años), y en aquellos que comparan los cuidados de soporte con aquellos en los que se usa tratamiento de soporte más quimioterapia la proporción de riesgo es de 0.73 (reducción del 27 % del riesgo de muerte; mejora del 10 % de supervivencia en un año) [5].

Según el National Cancer Institute (NCI) del National Institute of Health (NIH) (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional>), el esquema terapéutico del cáncer primario de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) según su estadio sería el siguiente:

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| CPCNP oculto       | Cirugía                  |
| CPCNP en estadio 0 | Cirugía                  |
|                    | Terapias endobronquiales |

|                             |                                       |  |
|-----------------------------|---------------------------------------|--|
| CPCNP en estadios IA y IB   |                                       | Cirugía  |
|                             |                                       | Radioterapia   |
| CPCNP en estadios IIA y IIB |                                       | Cirugía  |
|                             |                                       | Quimioterapia neoadyuvante                           |
|                             |                                       | Quimioterapia adyuvante                              |
|                             |                                       | Radioterapia   |
| CPCNP en estadio IIIA       | Enfermedad resecable                  | Cirugía  |
|                             |                                       | Terapia neoadyuvante                                 |
|                             |                                       | Terapia adyuvante                                    |
|                             | Enfermedad irresecable                | Radioterapia   |
|                             |                                       | Quimiorradioterapia                                  |
|                             | Tumores del surco superior            | Radioterapia sola                                    |
|                             |                                       | Radioterapia y Cirugía                               |
|                             |                                       | Quimioterapia concurrente con radioterapia y cirugía |
|                             |                                       | Cirugía sola (para determinados pacientes)           |
|                             | Tumores que invaden la pared torácica | Cirugía  |
|                             |                                       | Cirugía y Radioterapia                               |
|                             |                                       | Radiación sola                                       |

|                       |  |   |
|-----------------------|--|---|
|                       |  | Quimioterapia combinada con radioterapia o cirugía  |
| CPCNP en estadio IIIB |  | Quimioterapia secuencial o simultánea y radioterapia  |
|                       |  | Quimioterapia seguida de Cirugía(para determinados pacientes)   |
|                       |  | Radioterapia sola   |
| CPCNP en estadio IV   |  | Combinación de quimioterapia citotóxica (primera línea)   |
|                       |  | Combinación de quimioterapia con bevacizumab o cetuximab  |
|                       |  | Receptor del factor de crecimiento epidérmico inhibidor de la tirosina cinasa (para pacientes con mutaciones EGFR ) |
|                       |  | Inhibidores de EML4-ALK en pacientes con traslocaciones EML-ALK.  |
|                       |  | Terapia de mantenimiento luego de quimioterapia de primera línea  |
|                       |  | Terapia láser endobronquial o braquiterapia (para lesiones obstructivas)  |
|                       |  | Radioterapia de haz externo o braquiterapia (para lesiones con obstrucción).  |
| CPCNP recidivante     |  | Radioterapia (paliativa)  |
|                       |  | Quimioterapia sola  |
|                       |  | Inhibidores de EGFR en pacientes con mutaciones EGFR o sin estas  |

|  |   |
|--|---|
|  | Inhibidores de EML4-ALK en pacientes con traslocaciones EML-ALK                 |
|  | Cirugía (para metástasis cerebral aislada en pacientes altamente seleccionados) |
|  | Terapia láser o radioterapia intersticial (para lesiones endobronquiales)       |
|  | RadioCirugía estereotáctica (para pacientes altamente seleccionados)            |

Por otra parte, dadas sus características anatómicas y fisiológicas, los pulmones son asiento en numerosas ocasiones de la extensión tumoral metastásica a distancia de manera que suponen el segundo órgano más frecuentemente afectado en la diseminación del cáncer a distancia, solo superados por los ganglios linfáticos [6-8]. Los tumores primarios que presentan usualmente metástasis pulmonares durante su evolución incluyen la mama, el cérvix, el riñón, el colorrectal, la próstata y los tumores de cabeza y cuello. Los sarcomas igualmente presentan con frecuencia metástasis pulmonares durante su evolución en caso de que exista diseminación metastásica [9].

Pese a que el tratamiento de elección de los tumores pulmonares permanece siendo la cirugía acompañada o no por quimioterapia sistémica, no todos los pacientes son candidatos a esta alternativa. Es en este punto en el que otras terapias locorreionales suponen una interesante opción terapéutica. Estas terapias incluyen la radioterapia convencional, la radioterapia estereotáctica, la quimioembolización, la crioblación, la ablación por microondas y la

termocoagulación por radiofrecuencia. Al tiempo que ha ido ganando aceptación como alternativa en el manejo de los pacientes con neoplasias pulmonares (tanto primarias como secundarias), la RF se ha convertido en numerosos centros en una alternativa establecida por las guías clínicas de los mismos [10-12].

El aumento de supervivencia y el porcentaje de curación exhibido por los resultados de la RF de pulmón ha demostrado ser al menos similar al obtenido con otras técnicas más agresivas [13,14], presentando además una morbilidad y mortalidad muy inferiores así como con un periodo de hospitalización más reducido en pacientes que de otra manera tenían unas opciones terapéuticas muy limitadas o nulas [15]. Las indicaciones de tratamiento de los tumores pulmonares se fundamentarán en las características del paciente (estado clínico, comorbilidad, edad) y del nódulo (principalmente la histología, la fase de diagnóstico del tumor, la localización del mismo y finalmente su tamaño).

## **2. Cáncer de pulmón y Radiofrecuencia**

### **2.1. Bases físicas de la radiofrecuencia**

La radiofrecuencia (RF) es una energía que se encuentra en un rango de oscilación que va desde aproximadamente 3 kilohercios (kHz) hasta 300 gigahercios (GHz). Esto corresponde a la frecuencia de las ondas de radio, las cuales se encuentran ubicadas en el tramo menos energético entre las ondas electromagnéticas. La

unidad de medida de la frecuencia de las ondas es el hercio (Hz) , y corresponde a un ciclo por segundo. Las ondas electromagnéticas de esta región del espectro se pueden transmitir aplicando la corriente alterna originada en un generador a una antena.

### 2.1.1. Componentes de un sistema de RF

Los componentes básicos de un sistema de RF incluyen el generador, los parches de dispersión y las agujas (o antenas). El generador controla tres aspectos fundamentales de la termocoagulación por RF que son:

- la generación de la potencia
- el registro de la potencia
- el sistema de control del usuario

Un sistema de estas características puede definirse como un circuito resistor básico y por lo tanto, la corriente en el mismo está gobernada por la Ley de Ohm:

$$I = V / Z$$

Donde I es la corriente en Amperios (A), V es el voltaje en Voltios (V) y Z es la impedancia en Ohmios ( $\Omega$ )

La Potencia se define como el producto del voltaje por la corriente:

$$P = V \times I = V^2/Z = I^2 \times Z$$

y finalmente por sustitución = P

La potencia de salida se controla mediante el voltaje de salida y la impedancia del circuito. Esto se ve influenciado por diversos factores [16]:

- el diseño del electrodo
- la arquitectura histológica del tejido circundante al tumor a tratar
- el tejido de dicho tumor
- la conductividad del parche de toma de tierra o electrodo dispersivo

Teniendo en cuenta que la potencia viene determinada de forma directamente proporcional por el voltaje y la impedancia, el tratamiento mediante termocoagulación por RF sufre una importante limitación en áreas donde la impedancia es muy elevada. Este es el caso de los tumores pulmonares: si el tumor presenta una alta conductividad, debido a que en el parénquima pulmonar sucede justo lo contrario, la impedancia excesivamente elevada puede provocar que el tratamiento de la lesión sea insuficiente [17,18]. Dado que los generadores de los que disponemos en la actualidad son capaces de producir una potencia de entre 150 y 250 vatios (W), en los casos en los que la impedancia sea muy elevada, es posible no disponer de suficiente potencia para elevar la temperatura hasta conseguir un tratamiento adecuado [19]. Este hecho es fácilmente comprobable dado que según aumenta la impedancia, la potencia de salida decrece, condicionándose así que en algunas situaciones clínicas podamos perder eficacia. Por ello, junto con el hecho de que se produce un importante gradiente térmico cuando comienza el tratamiento, en el caso del pulmón es necesario el comienzo con un voltaje bajo y un aumento lento y progresivo del mismo.

### 2.1.2. Biofísica de la RF

La RF es a día de hoy el método de termocoagulación percutánea más utilizado en oncología. Las corrientes empleadas habitualmente en terapia contra el cáncer oscilan entre los 400 y 500 kilohercios (KHz), por lo que la podemos ubicar en el rango de la onda media. Aunque este rango de frecuencias es lo suficientemente elevado como para evitar la fibrilación ventricular durante su aplicación, siempre es conveniente evaluar de manera individualizada con el especialista en electrofisiología cada paciente que vaya a recibir un tratamiento mediante RF y que sea portador de marcapasos [20,21]. Los electrodos de RF usados más frecuentemente son electrodos unipolares. Los electrodos unipolares requieren de la aplicación de un parche de toma de tierra que generalmente se coloca en la piel del paciente (habitualmente en las piernas). Actualmente también existen sistemas bipolares que permiten prescindir de estos parches. Dado que la corriente conducida durante la RF es alterna, no existe un ánodo o cátodo constante, sino que las conexiones entre el electrodo de RF y el parche pueden comportarse como cualquiera de ambos polos del sistema bipolar. Durante el tratamiento, la corriente alterna atraviesa el tejido que se pretende eliminar entre el electrodo de ablación y el parche de dispersión. Esto lo hace traspasando los canales iónicos presentes en los tejidos biológicos de manera que la corriente puede fluir libremente entre el generador de RF, los cables y las agujas. Este flujo de corriente produce una agitación electrónica que

ocasiona un aumento de temperatura conocido como efecto Joule (el fenómeno por el cual, si en un conductor circula corriente eléctrica, parte de la energía cinética de los electrones se transforma en calor debido a los choques que sufren con los átomos del material conductor por el que circulan). Aquellas zonas más cercanas al electrodo de aplicación serán las que mayor aumento de temperatura experimenten, mientras que las más periféricas apenas recibirán calor debido a que el calentamiento resistivo es proporcional al cuadrado de la densidad de corriente y la densidad de corriente es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia al electrodo de termocoagulación. Es decir, durante la RF unipolar, apenas hay aumento de temperatura en el parche de dispersión (o electrodo indiferente) situado en la piel del paciente [22]. No obstante, es necesario asegurarse de que este parche presente un área lo suficientemente grande (mínimo 10 x 10 cm) y cubierta por un gel conductor, para evitar la existencia de puntos de elevada densidad de corriente que condicionen quemaduras en la piel expuesta al mismo por un exceso de temperatura a dicho nivel. La geometría del campo alrededor de la zona de termocoagulación es relativamente uniforme y no se ve afectada por la distancia existente al electrodo indiferente, estando determinada por las propiedades de conductividad eléctrica de los tejidos.

### 2.1.3. Termodinámica de la RF

Numerosos estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la temperatura del tejido alrededor de la zona de RF sigue una relación inversamente proporcional a

la distancia al electrodo de termocoagulación, dando como resultado un gradiente de temperatura lineal [23,24]. El gradiente de temperatura en estado estacionario puede predecirse mediante un modelo termodinámico que establece que dada una fuente de temperatura constante, el tamaño de la lesión debería ser directamente proporcional al radio del electrodo y a la temperatura de la zona de contacto entre el electrodo y el tejido [23,24]. Por tanto, cualquier factor que aumente la temperatura en la zona de contacto entre el electrodo y el tejido también incrementará la temperatura alrededor del mismo y, por ende, el tamaño de la lesión producida. También se ha demostrado que el tamaño de la lesión es proporcional a la energía depositada por medio de RF dado que una mayor energía resulta en una mayor densidad de corriente en el electrodo de termocoagulación y, lógicamente, es un mayor calentamiento del tejido [24].

La monitorización por tanto de la cantidad de energía que se deposita durante el tratamiento es un indicador subrogado del tamaño de la necrosis obtenida durante el tratamiento, si bien la impedancia, que varía durante el procedimiento, ocasiona cambios en la conductividad del tejido y, a su vez, cambios en el grado de calentamiento. Además, las pérdidas y las modificaciones en la línea de transferencia radiativa (proceso de transferencia de energía en forma de radiación electromagnética) en los cambios de fase voltaje-corriente pueden alterar la eficacia del depósito de energía mediante RF.

Otro factor determinante que afecta la eficiencia del calentamiento tisular y la producción de coagulación térmica mediante vaporización de agua y deshidratación tisular (principal causa a la vez del aumento de la impedancia), es

la magnitud de la pérdida convectiva de calor alrededor del electrodo de termocoagulación. La cantidad de calor dispersado desde la zona de calentamiento es aproximadamente igual a la cantidad de calor producida por la fuente de RF menos la pérdida de calor producida por convección en los vasos en contacto con la zona diana del tratamiento (así como el volumen de sangre circulante). Esto implica que todos aquellos vasos de más de 3 mm en contacto con ésta diana, generen una pérdida de temperatura que puede ocasionar el fallo del tratamiento debido al rápido flujo de sangre en los mismos [25]. De la misma forma, las estructuras bronquiales y el flujo de aire a través de ellas, puede ocasionar que la temperatura se vea reducida [26]. Este efecto se conoce como robo de calor.

Un efecto menos conocido es la pérdida convectiva de calor en el volumen de sangre circulante, lo cual puede ser importante en función del contacto del tejido en el que se ubica el electrodo con la mencionada volemia [27]. Cuando la relación entre el órgano en el que se está realizando el tratamiento y la sangre circulante es importante, la superficie tratada es menor y requiere una mayor cantidad de energía que cuando se da el caso contrario. Esta consideración es de gran importancia en el caso del pulmón ya que si la energía que se deposita no se realiza de manera lenta y en pequeñas cantidades, el aumento de temperatura podría ser demasiado súbito causando un aumento brusco de la impedancia por la carbonización del tejido [19].

Otro de los puntos importantes a tener en cuenta para predecir el tamaño de la lesión que produciremos mediante RF es el tamaño del radio del electrodo

usado, de manera que a mayor radio de electrodo se obtendrá un mayor radio de termocoagulación [24]. Es decir, si consideramos dos electrodos de radio 3 cm y 5 cm, con el uso de una densidad de energía igual (entendiendo como densidad de energía la cantidad de energía acumulada en una región determinada por unidad de volumen en un punto), el de mayor radio obtendrá un mayor aumento de temperatura y por tanto una mayor temperatura en la interfase electrodo-tejido hasta un punto en el que la impedancia imposibilite el paso de corriente.

Finalmente, los últimos factores que determinarán el tamaño de la zona termocoagulada son el tiempo durante el cual se aplica la RF y la velocidad de incremento de la energía aplicada. Cuanto mayor tiempo se aplique la energía, mayor efectividad tendrá el tratamiento al conseguir un mayor volumen de ablación. De la misma manera, como se comentó anteriormente, cuanto mayor contacto haya entre órgano tratado y el torrente sanguíneo, mayor puede ser la velocidad de incremento de depósito de energía, lo cual es debido al bajo riesgo de aumento súbito de la impedancia antes de que se haya cumplido un tiempo deseable para considerar el tratamiento exitoso por el constante flujo de sangre en el lugar del tratamiento.

#### **2.1.4. Efectos tisulares de la RF**

El principal mecanismo de lesión tisular en las terapias por radiofrecuencia se fundamenta en la hipertermia que producen debido a la agitación iónica que provoca en el tejido. En general por encima de los 55° C el daño es irreversible, Sobre los 100° C se produce carbonización tisular que condiciona que en

determinadas áreas la energía no se transmita de manera adecuada y el tratamiento no sea exitoso (tendría un efecto similar al hueso cortical en la propagación de la energía al actuar como aislante térmico). La hipertermia produce además cambios en el flujo microvascular del tejido diana consistente en una disminución de la perfusión por daño endotelial en los vasos de hasta 3 mm diámetro con desnaturalización de proteínas celulares y microtrombosis y adhesión de neutrófilos [28]. Además, el hecho de someterse a corrientes de alta intensidad,  $< 0.5 \text{ kV/cm}$ , durante un espacio de tiempo prolongado, produce que las células sufran alteraciones en su membrana consistentes en una poración que potencialmente puede aprovecharse para la introducción de información genética y para aumentar la concentración intracelular de determinados agentes como los quimioterápicos [29]. Macroscópicamente, las lesiones causadas presentan un aspecto pálido central rodeado por un halo hemorrágico [28]. Específicamente en el pulmón, radiológicamente podemos apreciar 5 zonas (Figura 1, modificada de Gadaleta C et al [47]):



- Zona A : trayecto atravesado por la aguja.
- Zona B : Vacío parcial por vaporización y necrosis.
- Zona C : Necrosis coagulativa.
- Zona D : Necrosis enzimática, destrucción parcial de capilares sanguíneos y linfáticos.
- Zona D1 : Microhemorragia.
- Zona E : Edema, reacción inflamatoria e hiperemia.

El análisis microscópico demuestra que el área pálida central corresponde a un área de necrosis coagulativa con pérdida de los núcleos celulares y de la estructura celular. En el halo hemorrágico se acumulan además células

inflamatorias (mononucleares y neutrófilos fundamentalmente) [28]. En la periferia de la zona tratada, se producen cambios celulares transitorios que, como comentamos anteriormente, pueden ser aprovechados para potenciar el efecto de otros tratamientos. Los cambios crónicos incluyen la formación de una cicatriz fibrosa, tejido de granulación, células grasas, cartílago y un infiltrado de células inflamatorias [28,30,31].

### **2.1.5. Particularidades de la RF de pulmón**

Una de las principales limitaciones de la aplicación de la RF en el pulmón es la capacidad reducida de la energía para penetrar en un tejido de las características del parénquima pulmonar. La histología del pulmón (estructuras alveolares que contienen aire y secreciones, el aire bronquial y las estructuras vasculares) condiciona una baja conductividad del tejido pulmonar aireado que ocasionando una elevación inmediata de la impedancia y esto una disminución del voltaje tras su detección en el generador. La inercia térmica del aire es más baja que la del líquido o las estructuras sólidas, y su presencia en el pulmón (también actúan como condicionantes los movimientos respiratorios y el intercambio gaseoso) modifican la distribución de corriente de la RF [25,26]. De esta manera en la periferia del tumor existen zonas en las que el contacto con bronquios condiciona una pérdida de calor ocasionada por el robo que causa la existencia de flujo aéreo, mientras que en otras al no haber enfriamiento por este flujo se produce es una rápida elevación de temperatura. En este punto, se crea un gradiente térmico positivo que actúa como barrera y limita la difusión del calor

al exterior ocasionando un efecto horno. De esta forma el calor se concentra en el centro del electrodo tratando correctamente el tumor sólido, pero impidiendo en ocasiones el tratamiento adecuado de los márgenes del mismo. Es por esto de capital importancia la selección adecuada del tamaño del electrodo y el aumento de la energía de manera progresiva e individualizada en cada nódulo [19].

## **2.2. Bases fisiológicas de la termoterapia por RF**

### **2.2.1. Efectos directos de la hipertermia en los tejidos humanos**

La aplicación de la RF a un tejido tiene como finalidad alcanzar temperaturas citotóxicas que consigan inducir la necrosis coagulativa y hemorrágica de los tumores que se pretende tratar. Habitualmente este efecto se consigue mediante el uso de antenas de microondas, aplicación de láser intersticial, ultrasonidos focalizados de alta intensidad o electrodos de radiofrecuencia. Los aumentos moderados de temperatura que no excedan los 40° C pueden tolerarse por las células mediante mecanismos de homeostasis normales, mientras que cuando se alcanzan los 42-45° C comienzan a apreciarse daños celulares reversibles que,

como se comentó, pueden aumentar la susceptibilidad de las células al efecto de otros factores como los fármacos quimioterápicos y la radiación ionizante [29,32]. La lesión celular irreversible acaece cuando se llega a temperaturas superiores a 46° C mantenidas por tiempo superior a 60 minutos, y este intervalo de tiempo se acorta cuando aumentamos la temperatura de manera que la practica totalidad de las células humanas mueren por apoptosis al superarse los 50° C [28,33].

El primer acontecimiento que sucede es la coagulación de las proteínas citosólicas, las enzimas mitocondriales y los complejos proteicos del nucleo histona-ácido con lo que se produce la muerte celular varios días después de la aplicación de la lesión hipertérmica y no solo inmediatamente después de la aplicación del calor [34]. La temperatura a la que se demostró que aparece la muerte celular irreversible y que se adoptó como objetivo subrogado en los estudios de eficacia de la RF de los diferentes tumores, son los 50° C mantenidos durante un período de tiempo de entre 4 y 6 minutos [35]. La temperatura crítica, definida como la temperatura alcanzada en los márgenes de ablación, es sin embargo variable en función del tejido que vaya a ser termocoagulado [36]. Este hecho ha llevado a un análisis más en profundidad de la interacción de los tejidos con la hipertermia, demostrandose que el aumento de temperatura depende tanto del tejido como de la cantidad de energía liberada en el mismo y la distancia del margen en el que se registra la temperatura crítica al electrodo de radiofrecuencia (ver consideraciones físicas). Es más, la temperatura necesaria para producir la necrosis coagulativa no es constante, dependiendo del tiempo de calentamiento y del tejido que esta siendo calentado [37]. La

conclusión de todos estos trabajos es que la temperatura de 50° C debe usarse solo como un indicador y no como un umbral inamovible [36,37].

### **2.2.2. Efectos de la RF en el sistema inmune**

En 1953 se acuñó en la literatura anglosajona el término “efecto abscopal” (aceptado también en castellano) para referirse al efecto sistémico de las terapias locales centrándose en la repercusión en todo el organismo que la radioterapia local y locorregional producía. Este efecto se correlaciona con una activación del sistema inmune mediada por células T y células dendríticas que se activaría contra las células tumorales en aquellas zonas distantes al área tratada [38].

En los últimos años han proliferado numerosos trabajos que demuestran que la RF produce efectos en el sistema inmune consistentes entre otros en respuesta celular específica mediada por células T contra antígenos asociados al tumor y linfocitos T citotóxicos péptido-específicos contra el glipicano 3 (un proteoglicano heparansulfato) y en general células productoras de interferón gamma. Además, de forma aguda tras la RF existe un aumento de neutrófilos y monocitos así como un incremento de los niveles plasmáticos de quimiocinas

(MIP-1alfa, MIP-1beta, eotaxina e interlequina-8) y de reactantes de fase aguda (complemento C3 y C4, amiloide sérico, alfa 1 antitripsina, y proteína reactiva C) [39-43]. De la misma manera se ha identificado el aumento en plasma de interlequina-10 de forma súbita y de manera crónica una reducción significativa en el recuento de CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> (células reguladoras de la respuesta inmune contra autoantígenos), con un incremento de células T CD4<sup>+</sup> [41-43]. Cabe destacar la existencia de publicaciones que demuestran la regresión espontánea de lesiones pulmonares tras el tratamiento de tumores primarios renales de células claras y metástasis pulmonares atribuida a la respuesta inmune siguiendo los postulados de Coley [44-46].

## 2.3. El cáncer de pulmón

### 2.3.1. El cáncer de pulmón primario

#### *2.3.1.a. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)*

Los CPCNP son tumores epiteliales. Los más frecuentes son el carcinoma de células escamosas (o epidermide), el de células grandes y el adenocarcinoma. Se trata en general de tumores menos sensibles a la quimioterapia y la radioterapia en comparación con el cáncer de pulmón de células pequeñas (microcítico). En los casos ideales es posible la cirugía, asociada o no a quimioterapia, con intención curativa. En otras ocasiones, (la mayoría) el control local de la enfermedad no es posible mediante la cirugía y es necesario recurrir a terapias alternativas como la radioterapia o la radiofrecuencia.

#### *2.3.1.b. Clasificación histológica del CPCNP por la OMS/AISCP*

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón (OMS/AISCP) divide los CPCNP en tres tipos principales:

- Carcinoma de células escamosas o epidermoide
- Adenocarcinoma
- Carcinoma de células grandes

Adicionalmente se pueden dividir en 8 subtipos diferentes por su histología. Estos tumores variaran su localización preferencial en el pulmón, su comportamiento biológico y presentarán diferente respuesta a los tratamientos locorreionales o sistémicos. Estos 8 subtipos son:

1. *Carcinoma de células escamosas.*

- a. Papilar.
- b. Célula clara.
- c. Célula pequeña.
- d. Basaloide.

2. *Adenocarcinoma.*

- a. Acinar.
- b. Papilar.
- c. Carcinoma bronquioloalveolar.
  - c.1. No mucinoso.
  - c.2. Mucinoso.
  - c.3. Mucinoso y no mucinoso mixto o de tipo celular indeterminado.
- d. Adenocarcinoma sólido con mucina.
- e. Adenocarcinoma con subtipos mixtos.
- f. Variantes.
  - f.1. Adenocarcinoma fetal bien diferenciado.

f.2. Adenocarcinoma mucinoso (coloide).

f.3. Cistoadenocarcinoma mucinoso.

f.4. Adenocarcinoma de células en anillo de sello.

f.5. Adenocarcinoma de células claras.

### 3. *Carcinoma de células grandes.*

#### a. Variantes.

a.1. Carcinoma neuroendocrino de células grandes.

a.2. CCNEG combinado.

a.3. Carcinoma basaloide.

a.4. Carcinoma de tipo linfopitelioma.

a.5. Carcinoma de células claras.

a.6. Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoideo.

### 4. *Carcinoma adenoescamoso.*

### 5. *Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoideos o sarcomatosos.*

a. Carcinoma de células fusiformes o gigantes.

b. Carcinoma fusiforme.

c. Carcinoma de células gigantes.

d. Carcinosarcoma.

e. Blastoma pulmonar.

### 6. *Tumor carcinoide.*

a. Carcinoide típico.

b. Carcinoide atípico.

### 7. *Carcinoma del tipo de glándulas salivales.*

a. Carcinoide atípico.

b. Carcinoma quístico adenoideo.

c. Carcinoma quístico adenoideo.

8. *Carcinoma no clasificado.*

### 2.3.2. Cáncer de pulmón secundario

Las metástasis pulmonares que se resecan con mayor frecuencia son las de origen colorrectal, sarcoma, mama y riñón [47]. El número de metastasectomías realizadas en toda Europa aumenta cada año, si bien no existe evidencia de que haya un beneficio en términos de supervivencia asociado a esta intervención [14,47,48]. Una encuesta reciente de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (European Society of Thoracic Surgery –ESTS-) presenta unos resultados en los que según criterios quirúrgicos, en numerosos casos se realizarían metastasectomías bilaterales, sin límite de número y repetidas si se considerara necesario, todo esto sin ninguna evidencia científica que ampare estas actuaciones [49]. Las metástasis pulmonares provienen de un amplio rango de tumores primarios y, al contrario que los tumores primarios de los que proceden, suelen ser asintomáticos incluso cuando presentan grandes tamaños. Pese a que las metástasis pulmonares se asocian usualmente con la diseminación sistémica, en determinadas circunstancias se presentan de manera aislada y con un crecimiento lento pudiendo requerir tratamiento local y así, en algunos casos evitar la necesidad del uso de quimioterapia sistémica para reducir su toxicidad [19]. Existen algunas series retrospectivas que muestran un aumento de supervivencia con aceptable morbilidad y mortalidad tras el tratamiento

quirúrgico [50-53], aunque es absolutamente imprescindible que el paciente sea capaz de soportar la cirugía. El desarrollo de tratamientos no quirúrgicos tales como la RF suponen en estos subgrupos de pacientes la mejor alternativa de control local de la enfermedad.

## **2.4. Indicaciones y contraindicaciones de la radiofrecuencia de pulmón**

### **2.4.1. Indicaciones**

Gilliams realizó el primer compendio de indicaciones de la termocoagulación por RF de las lesiones pulmonares [54]. Las indicaciones generalmente aceptadas para estos casos incluían (1) pacientes no operables; (2) pacientes en los que la función respiratoria contraindicara la cirugía o la radioterapia (la RF no produce cambios significativos en la función respiratoria [12,55]); (3) metástasis pulmonares recurrentes; y (4) recurrencia local tras radioterapia. Actualmente se discuten algunas indicaciones en las que la RF de pulmón podría emplearse conjuntamente con la cirugía (metastasectomías asistidas por videotoracoscopia de las lesiones no favorables para RF y termocoagulación en aquellas lesiones de difícil abordaje quirúrgico por presentar una localización parenquimatosa profunda o un tamaño infracentimétrico, por ejemplo). Estas indicaciones se fundamentan en el hecho de que no existe un aumento de supervivencia con

evidencia científica ligado a la metastasectomía quirúrgica en numerosos tumores [56-59] y que, sin embargo, la morbilidad de las toracotomías supone un riesgo que no estaría justificado en términos de ganancia de supervivencia. La radioterapia estereotáctica presenta indicaciones similares a la RF en numerosos casos, existiendo cuantiosas revisiones retrospectivas que les otorgan resultados similares si bien no se han realizado estudios comparativos de ambas técnicas de manera prospectiva y aleatorizada [60-64].

#### 2.4.2. Contraindicaciones

Las contraindicaciones de la RF se pueden dividir en dos categorías principales: las dependientes del paciente y las dependientes del nódulo.

Las dependientes del paciente incluirían:

- diátesis hemorrágica o alteración incontrolable de la coagulación (Índice de Quick <50%; plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>),
- sepsis
- infección respiratoria e
- infección en el lugar de la punción.

Al contrario que en el caso de la cirugía [65], no se han descrito ni establecido contraindicaciones basadas en la función respiratoria del paciente para la termocoagulación por RF, ya que no se asocian alteraciones de la función respiratoria al tratamiento. No obstante, el riesgo de producción de neumotórax

durante el procedimiento es una importante consideración a tener en cuenta ya que esta situación puede conllevar una situación de elevado riesgo de mortalidad para el paciente, con la necesidad de mantener 48 h un tubo de tórax en un sujeto con una función respiratoria empobrecida. Una vez más es absolutamente imprescindible una adecuada evaluación del perfil riesgo-beneficio mediante un abordaje multidisciplinar.

En cuanto a las contraindicaciones dependientes del nódulo no podemos encontrar ninguna situación en la que esta sea absoluta (ni siquiera la infiltración de estructuras vecinas dado que podrían reducir la efectividad del procedimiento o aumentar las complicaciones, pero nunca desaconsejar de forma categórica la realización de la terapia). Sin embargo, es bien conocido que aquellas lesiones con un diámetro en alguno de sus ejes superior a los 5 cm o que presenten una distancia inferior a 1 cm al hilio deben ser evaluadas cuidadosamente por el riesgo existente de tratamiento incompleto y el posible daño a estructuras vitales circundantes. Aquellas lesiones que estén en contacto con estructuras vasculares de más de 3 mm de diámetro corren el riesgo de sufrir el llamado “efecto robo de calor” consistente en un enfriamiento de la zona de termocoagulación en contacto con ese vaso y que condiciona que no se consigan alcanzar las temperaturas deseadas para producir la muerte celular y la consecuente necrosis completa del tumor [25,26]. De manera similar también se ha descrito un peor control local en presencia de estructuras bronquiales permeables con más de 2 mm de diámetro que estén en contacto con la zona que se desea termocoagular [26]. Dado que el diámetro de los bronquios y los vasos pulmonares disminuye a medida que nos alejamos del hilio, es lógico deducir que

aquellas lesiones de localización más central presentaran un pronóstico de respuesta a la RF peor que aquellas de situación periférica [65].

En aquellos casos en los que un nódulo cumple con las condiciones que lo hacen ser buen candidato para tratamiento mediante RF, la repetición del tratamiento en caso de recidiva estaría indicada ya que la tasa de control local es la misma que ante cualquier nódulo de estas características como si no se hubiera existido tratamiento previo [66]. Por el contrario a lo que sucede con los nódulos de localización y características favorables, aquellos menos propicios por presentar alguno de los mencionados factores de riesgo para fallo en el control local, no suelen ser tratadas de manera adecuada pese a RF reiteradas [66]. Por tanto, y dado que la RF no es un procedimiento inocuo, repetir el tratamiento de los mismos estaría contraindicado. De forma análoga a como ocurre en las lesiones primarias, en las metástasis es obligatorio determinar un perfil riesgo-beneficio favorable en términos de seguridad, supervivencia global, supervivencia relacionada con el cáncer y calidad de vida antes de acometer el abordaje de las mencionadas lesiones.

## 2.5. Complicaciones

La termocoagulación por RF de los nódulos pulmonares es generalmente un procedimiento seguro que requiere una corta estancia hospitalaria aunque en escasas ocasiones se acompaña de complicaciones importantes. Las complicaciones asociadas a la RF de pulmón se han descrito en numerosos artículos junto con los factores de riesgo para que estas sucedan. La detección precoz de estos acontecimientos adversos y su abordaje terapéutico adecuado son hechos de importancia capital para su control y para que se cumplan los estándares de calidad deseados.

### 2.5.1 Neumotórax

La aparición de aire en el espacio virtual comprendido entre la pleura visceral y la pleura parietal es la complicación más frecuente después de una RF (Imagen 1). Su incidencia ronda entre el 30 y el 55% de los casos [11,12,15], pero en muchas situaciones es de baja cantidad y puede ser aspirado mediante sistemas de bajo perfil (6 ó 7 Fr) siendo innecesaria la colocación de un tubo de tórax (de calibre hasta 24 Fr). Además, dado que su aparición es inherente al procedimiento, y que en algunas ocasiones se realiza de forma voluntaria como parte del proceso para separar el nódulo de la pared costal y evitar así quemarla, deberíamos considerar al neumotórax como complicación solo en aquellos casos en los que la situación respiratoria previa del paciente es precaria, cuando sea necesario mantener el tubo de drenaje durante más de 48 h, cuando conlleve una

prolongación de la estancia hospitalaria o cuando implique la colocación de un tubo de tórax, lo cual sucede en aproximadamente un 10% de los casos.

Los factores de riesgo para la aparición de neumotórax son la existencia de cirugía previa (aunque esto no se ha confirmado en todos los estudios), el enfisema, la profundidad del nódulo y por lo tanto la longitud de parénquima necesario que atravesar, el número de nódulos tratados (lógicamente a mayor número de nódulos será necesario aumentar el número de punciones y por lo tanto el número de agresiones a la pleura), la posición del electrodo con respecto a la pleura (cuanto más perpendicular sea la entrada, menor riesgo, esto es debido a que cuanto más perpendicular sea la punción con respecto a la pleura, el tamaño del orificio que se realiza en esta es mayor al aumentar la superficie de contacto entre ambos) y la necesidad de atravesar cisuras [66,67,68].

El uso de sistemas de cierre percutáneos tras la realización de neumotórax no ha demostrado ser de uso obligatorio, pero en la experiencia de estos autores puede ayudar a prevenir los neumotórax diferidos, siendo de especial utilidad en aquellos casos de pacientes con escasa reserva respiratoria.



Imagen 1. Neumotórax inducido (flecha) y enfisema subcutáneo (cabeza de flecha) antes de la termocoagulación de un nódulo adherido a la pared costal, reconstrucción multiplanar y 3D. Tras la apertura del electrodo el nódulo se empuja hacia dentro para separarlo de la pleura parietal y las costillas.

### 2.5.2 Derrame pleural

La aparición de líquido tipo exudado en el espacio pleural puede darse hasta en el 20% de los casos (Imagen 2) y usualmente no requiere ningún tipo de

tratamiento adicional [66,68]. Al contrario de lo que sucede con el neumotórax, la incidencia del derrame pleural aumenta con la cercanía de los electrodos a la pleura dado que lógicamente se alcanzan temperaturas mayores en esta localización [69].

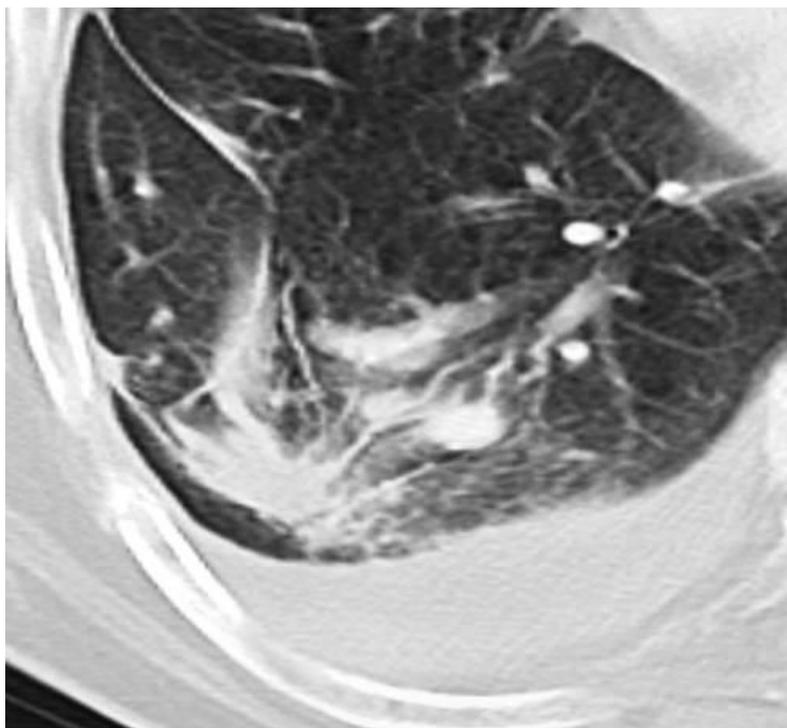


Imagen 2. Derrame pleural crónico a los 2 meses de tratamiento mediante RF en paciente tratado de metástasis pulmonares. En el parénquima pulmonar se aprecia la cicatriz tras la RF.

### 2.5.3. Necesidad de colocación de tubo de tórax

Entre el 9–11% de todos los pacientes con neumotórax y el 10% de aquellos con derrame pleural requieren la colocación de un tubo de tórax para drenar el aire o el exudado [11,66,69]. Este procedimiento en la mayoría de los casos no tiene

trascendencia aunque puede comprometer la morbilidad y mortalidad bajas de la RF en aquellas situaciones en las que la función respiratoria del paciente o sus condiciones basales no fueran buenas, convirtiendo en catastrófica una situación ya de por sí precaria [19].

#### 2.5.4. Hemorragia Alveolar

La hemorragia alveolar se produce por daño arteriolar, venular o de la pared septal del alveolo al introducir la aguja de RF o desplegar los electrodos de la misma. Puede suceder hasta en el 16% de los procedimientos [11,19,70]. En algunos casos la aparición de la hemorragia alveolar puede dificultar el posicionamiento del electrodo dado que radiológicamente produce una imagen de aumento de atenuación que impide la correcta visualización tanto del nódulo (que suele presentar una densidad similar al aumento de densidad ocasionado por la hemorragia si esta es cuantiosa) como de la punta de la aguja (Imagen 3). Además, el acúmulo de la sangre en los alvéolos condiciona un cambio en las características del tejido que se va a termocoagular, haciéndolo más parecido a otros órganos sólidos como el hígado, factor a tener en cuenta a la hora de realizar un tratamiento correcto. En la gran mayoría de las situaciones es un problema menor que no requiere tratamiento específico.

La hemorragia alveolar puede acompañarse de hemoptisis autolimitada que tampoco requiere tratamiento, pero se han publicado casos de hemoptisis grave

que ha necesitado embolización urgente y que incluso ha producido la muerte del paciente [11,70].

Los factores de riesgo que se asocian a la aparición de hemorragia significativamente son: un diámetro del nódulo de  $< 1.5$  cm, la localización en segmentos basales y medios, un trayecto parenquimatoso de la aguja  $> 2.5$  cm, la presencia de vasos de calibre significativo en el tracto de la aguja y el uso de agujas con electrodo en forma de paraguas [70].

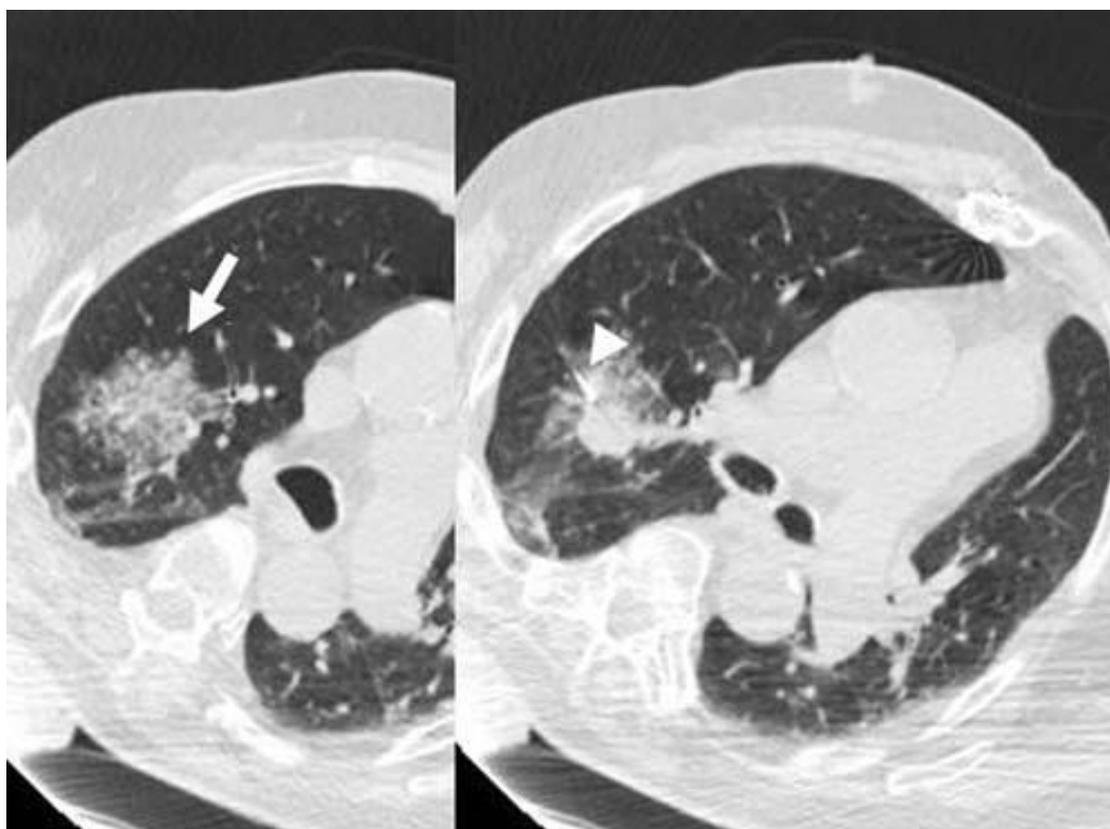


Imagen 3. Hemorragia alveolar (flecha) de aparición inmediatamente posterior a la colocación de la aguja (cabeza de flecha). Dicha imagen ha desaparecido en el control al mes en condiciones normales.

### 2.5.5. Dolor torácico

El dolor torácico puede aparecer tras el procedimiento especialmente en aquellas situaciones en las que el tumor está adherido a la pleura. En algunas series es efecto secundario más frecuente, incluso por encima del neumotórax, alcanza el 46 % de los casos y presentado además relación estadísticamente significativa con la localización a menos de 1 cm de la pared costal, la edad superior a los 74 años, la impedancia menor de 83 Ohmios y el tiempo total de termocoagulación superior a los 53 minutos [71].

### 2.5.6. Lesión nerviosa

El papel de las lesiones nerviosas mediadas por corrientes electromagnéticas ha sido demostrado en animales. La influencia de la temperatura y el tejido nervioso están muy relacionadas. El daño axonal aparece cuando la temperatura supera los 42°C [72]. Además de esta sensibilidad térmica, el grado de lesión dependerá tanto del tiempo de exposición al calor como de su duración [72].

La RF de los tumores pulmonares apicales puede producir lesiones del nervio braquial, el ganglio estrellado o el nervio frénico. La RF de las lesiones mediastínicas puede ser responsable de la lesión de los nervios frénico o recurrente (Imagen 4).

La lesión de estos puede evitarse mediante la creación de neumotórax artificial, siendo así mismo posible monitorizar la temperatura mediante la implantación

de detectores de temperatura en la vecindad de las estructuras nerviosas una vez identificados.

Como se comentó, los nervios que más frecuentemente pueden dañarse y las consecuencias de esta lesión son los siguientes:

*Nervio frénico* [73]: Ocasionará disfunción del músculo diafragmático o parálisis completa del miembro. La consecuencia de la lesión del nervio frénico puede variar desde ser asintomático con simplemente elevación del diafragma hasta la insuficiencia respiratoria.

*Ganglio Estrellado* [74]: La lesión del mismo conllevará el síndrome de Horner. Los síntomas son la ptosis palpebral, la miosis pupilar y la anhidrosis facial. Esta lesión no ocasiona graves consecuencias clínicas por si mismo, pero si que puede producir discomfort en el paciente.

*Plexo braquial* [75]: Lo más usual es la afectación del área correspondiente al territorio C8-T1. La consecuencia de su lesión varía desde el discomfort y las alteraciones sensitivas en el quinto dedo de la mano, el dolor y la parestesia sin disfunción motora hasta la paresia del mismo.

*Nervio Recurrente*: En el caso de que el daño sea unilateral el paciente presentará voz ronca. El daño de este nervio puede evaluarse mediante laringoscopia para confirmar la ausencia de movimiento de la correspondiente cuerda vocal.

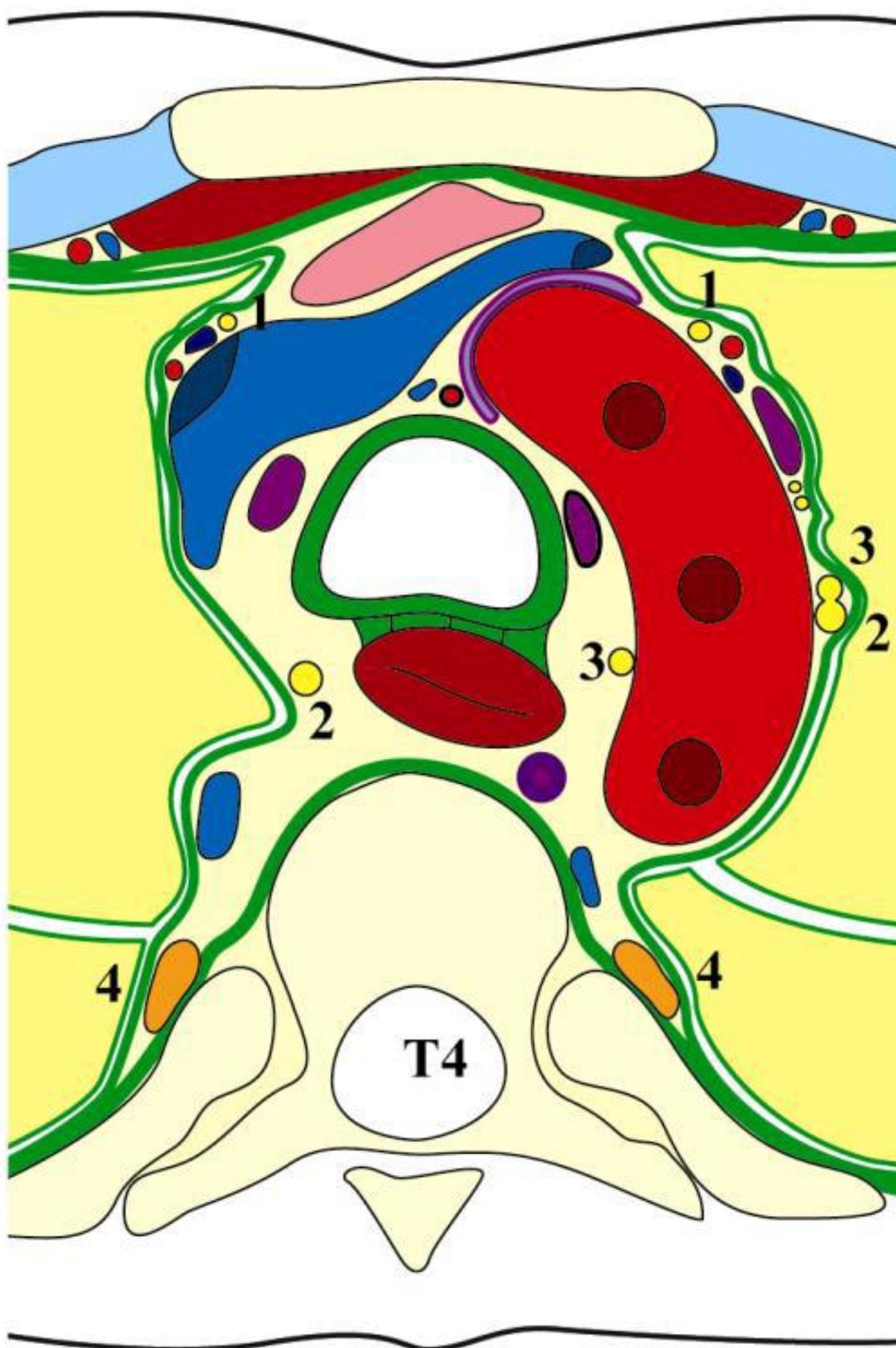


Imagen 4. Estructuras nerviosas que se lesionan más fácilmente: 1. Nervio frénico; 2. Nervio vago; 3. Nervio recurrente izquierdo; 4. Tronco simpático

### 2.5.7. Muerte

La mortalidad relacionada con el procedimiento de la termocoagulación por RF oscila en las series largas entre el 0 y el 0.9%, variando las causas de la misma entre complicaciones infecciosas, respiratorias por la producción de neumotórax o hemorrágicas [11,69].

### 2.5.8. Otros

Otras complicaciones producidas por la termocoagulación por la RF incluyen las fístulas broncopulmonares y broncopleurales, el enfisema subcutáneo (Imagen 1), la sobreinfección de la zona tratada, el accidente cerebral vascular por embolización gaseosa tanto asintomático como con presencia de déficit neurológico, y el síndrome de distrés respiratorio agudo. Todas ellas son complicaciones raras, y comunicadas como casos aislados o cartas al editor de diferentes revistas [70,71,76-80].

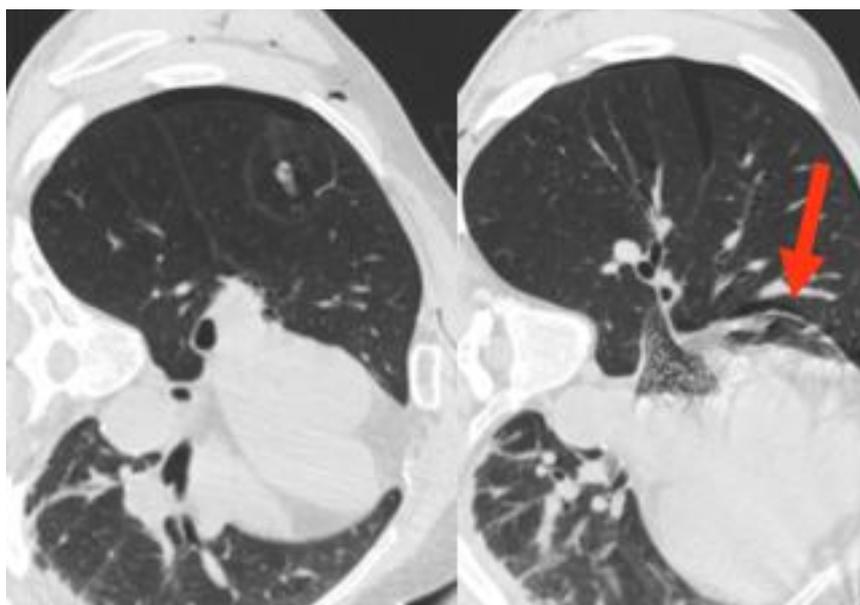


Imagen 5. Paciente en decúbito lateral izquierdo con embolia gaseosa en aurícula y ventrículo derechos (flecha roja) tras termocoagulación por RF

## 2.5. Seguimiento por imagen en los pacientes tratados mediante RF

La RFA de los tumores pulmonares condiciona la producción de anomalías estructurales secundarias en el pulmón que, gracias al ambiente en el que se encuentran (el aire proporciona un contraste negativo ideal para evaluar los bordes de las lesiones) puede proporcionar mayor información radiológica que la que se obtiene del análisis tras RFA en otros órganos como el riñón o el hígado [19,81]. El seguimiento mediante biopsia de la cicatriz residual dejada por la RF es siempre factible, si bien, dado que se trata de una técnica invasiva y no exenta de riesgos, debe evitarse siempre que sea posible. Conlleva además un sesgo de muestra ya que las células obtenidas pueden ser negativas para malignidad

existiendo células viables en la lesión . Para ello es deseable el desarrollo de unos biomarcadores por imagen que den la información necesaria para poder realizar un seguimiento adecuado del tumor tratado y saber cuando es preciso simplemente seguir y cuando hay que tomar otras iniciativas. Obviamente, dado que el tumor no se ha resecado, se hace obligatorio un seguimiento oncológico seriado mediante imagen para evaluar el éxito del tratamiento y observar el cambio en la morfología y viabilidad del nódulo tratado.

En el momento actual, la mayoría de las instituciones optan por realizar este seguimiento mediante TC con contraste con una frecuencia trimestral durante el primer año y tras el primer control al mes para pasar a un seguimiento cada 6 meses una vez concluido el primer año o según las guías de seguimiento del tipo de tumor tratado (meses 1, 4, 7, 10, 13). Debido a la necesidad de termocoagular la lesión más un margen de seguridad para asegurarnos de que hemos realizado un tratamiento completo, es de lógica pensar que también será termocoagulado algo de tejido sano alrededor del nódulo, lo que se conoce como “pseudoprogresión”. Esto puede conllevar en la mayoría de los casos un aumento en el tamaño del nódulo evidenciable en los primeros controles debido a los cambios periféricos inflamatorios producidos por la RFA. Consecuentemente, la comparación del tamaño del nódulo, no puede considerarse un parámetro válido para evaluar la respuesta del tumor al tratamiento durante los primeros 3 meses [81,82]. Tras este crecimiento inicial de pseudoprogresión, la lesión va reduciendo su tamaño progresivamente. En algunos casos no se aprecia esta reducción pese a la inexistencia de células viables en el nódulo tratado debido a

que la evolución es hacia cambios fibróticos y cicatriciales en lugar de a la reabsorción del tejido tratado.

La recurrencia local se puede observar como un crecimiento nodular con realce irregular de contraste en los estudios de TC realizados en la evaluación del nódulo (siempre recomendable). Las técnicas de perfusión por TC pueden resultar de interés para obtener biomarcadores que den información farmacocinética sobre el tejido residual. La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18-FDG), fusionada o no con las imágenes de TC, presentan una mayor sensibilidad y especificidad tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la respuesta durante el seguimiento del cáncer de pulmón [8,83,84]. Si la técnica de seguimiento por imagen seleccionada es el PET-TC, se recomienda no realizar la primera evaluación hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde el tratamiento mediante RF para evitar los falsos positivos que se producen por la reacción inflamatoria en la zona del tratamiento [8]. No obstante, si se realiza una evaluación basal durante los primeros 7 días desde el tratamiento mediante PET-TC, estos falsos positivos son evitables debido a que aún no se han producido en extensión suficiente los estos cambios inflamatorios [85,86]. En cualquier caso, parece que el PET-TC podría proporcionar un diagnóstico más temprano que el TC con contraste de la recurrencia postratamiento [85-88]. La perfusión por RM y las secuencias habituales estáticas con contraste también puede ser útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento por RF de los tumores pulmonares [89,90].

## 2.6. Evolución por TC de los nódulos tratados mediante RF

La evolución de los nódulos pulmonares tratados mediante termocoagulación por RF es consecuencia de las características descritas del pulmón con espacios aéreos, lo cual condiciona una mayor impedancia eléctrica e inercia térmica que en otros tejidos. Durante las primeras semanas tras el tratamiento la reacción aparece como una zona de organización del área termocoagulada con tejido de granulación y vasodilatación local. Esto conduce a un aumento visual de la zona tratada con aparición de opacidades en vidrio deslustrado. Aproximadamente tras un mes, el tejido fibroso reemplaza la zona de necrosis. Una vez transcurridos los dos primeros meses después del tratamiento, la zona de RF comienza a disminuir de tamaño al tiempo que cede la reacción inflamatoria perinodular. No obstante, esta reducción en el tamaño no siempre sucede en el pulmón al igual que en otros tumores como los renales o los hepáticos permaneciendo durante años una lesión residual no tumoral [95,96].

La evolución de los nódulos tratados mediante RF se puede clasificar en atelectásica, cavitación, desaparición, fibrótica o nodular según se describe a continuación:

1. Atelectasia (Imagen 6): Zona de alteración ventilatoria en un segmento pulmonar con aumento de la atenuación alrededor del tumor termocoagulado que dificulta la evaluación de la respuesta al tratamiento. La atelectasia se produce por la oclusión de la vía aérea por parte del tumor necrosado.

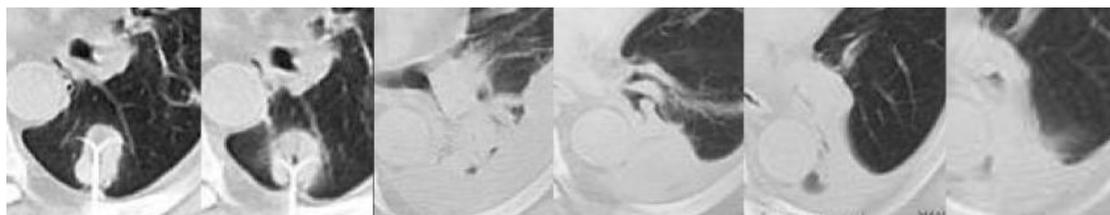


Imagen 6. Evolución nodular hacia atelectasia tras RF de pulmón. Identificamos en los tres primeros recuadros la termocoagulación de la lesión con la aguja seguida de un derrame pleural para a continuación reducirse progresivamente a los 4, 6 y 9 meses (tres últimas imágenes)

2. Cavitación (Imagen 7): Espacio con paredes finas lleno de aire que aparece en la localización de la zona tratada. La cavitación puede ser incompleta y presentarse solo en una parte de la zona termocoagulada

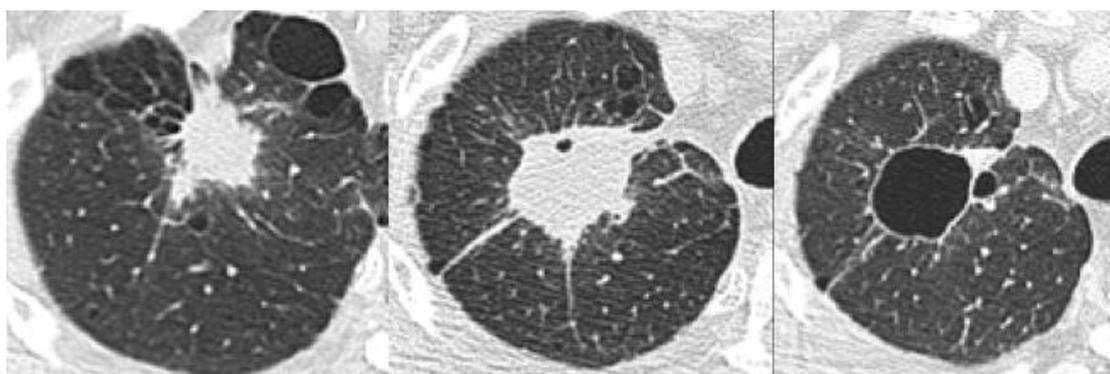


Imagen 7. Evolución hacia cavitación de lesión tratada por RF desde el tratamiento hasta los 3 v 5 meses con necrosis completa.

3. Desaparición (Imagen 8): Imposibilidad de diferenciar la zona en la que se ha realizado la RF. No se detectan secuelas de la termocoagulación ni lesiones tumorales o pseudotumorales.

4. Fibrosis (Imagen 8): La zona de RF pierde su esfericidad y se convierte en elongada y lineal con o sin especulación periférica

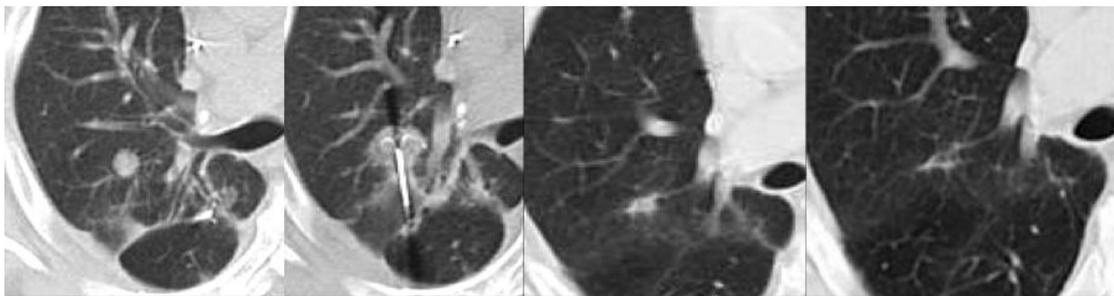


Imagen 8. Evolución hacia fibrosis y desaparición desde el tratamiento con incremento del tamaño del aumento de densidad hasta los controles posteriores a los 5 y 18 meses

5. Nodular (Imagen 9): Después del tratamiento, la zona de RF permanece con forma esférica y no presenta signos de retracción ni tumor viable residual.

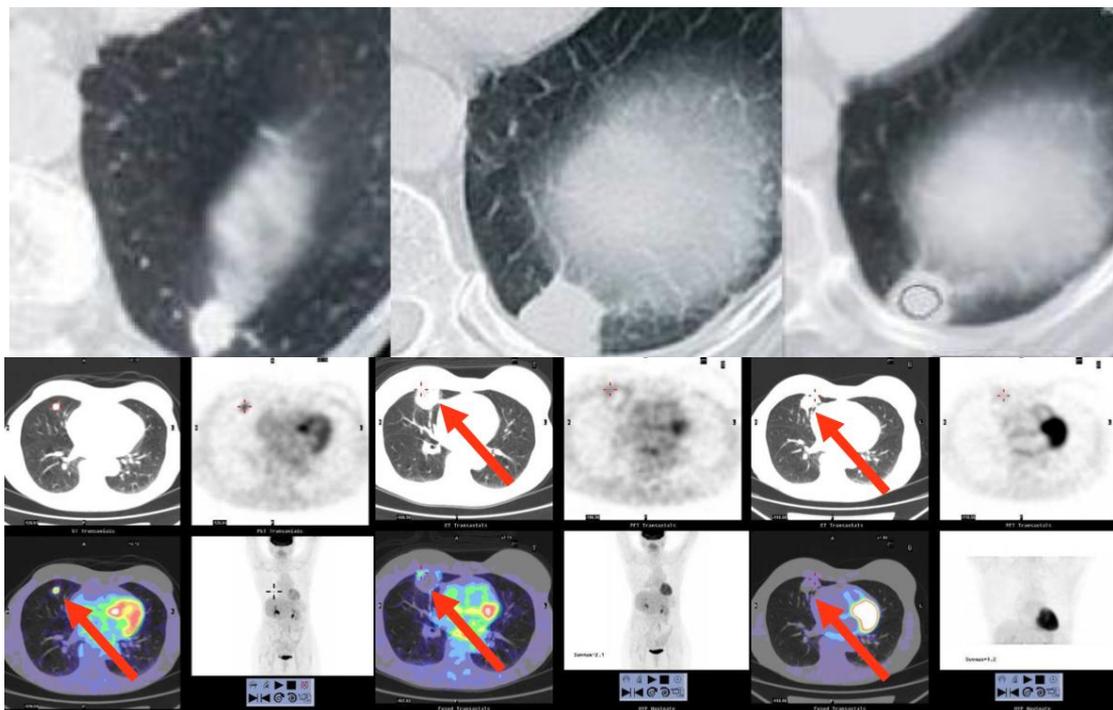


Imagen 9. Evolución nodular tras RF desde antes del tratamiento hasta 1 y 3 meses después. Este tipo de evolución por tanto requiere de evaluación mediante pruebas metabólicas a partir de los 3 meses para descartar recidivas

Es importante resaltar que en todos los casos tras la termocoagulación por RF el área tratada presenta un halo periférico no tumoral de imagen en vidrio deslustrado que suele haber desaparecido en el control al mes.

Habitualmente, en los 2 primeros meses que siguen al tratamiento de las lesiones independientemente de su tamaño, la apariencia sigue una evolución con morfología nodular, si bien la imagen periférica en vidrio deslustrado persiste solo en menos del 6% de los casos [81].

Durante el periodo que transcurre entre 4 y 6 meses después de la RF la morfología encontrada más frecuentemente es la cicatriz fibrótica en los casos en los que el nódulo es menor de 2 cm y nodular en aquellos tumores que presentan un tamaño superior a los 2 cm [81].

En las imágenes adquiridas entre 6 y 12 meses después del tratamiento la apariencia fibrótica continúa siendo la más frecuente en los nódulos menores de 2 cm (con mayor tendencia a la desaparición) y la apariencia nodular en los mayores de 2 cm, presentando estos algo más de propensión que en fases más tempranas a la morfología fibrótica. Es necesario también resumir que, en general, aquellos nódulos que inicialmente aparecen como cavitación suelen evolucionar hacia la atelectasia y la fibrosis.

### 3. Objetivos concretos

Los objetivos de este trabajo de tesis doctoral se centrarán en la evaluación de la eficacia y efectividad de la termocoagulación por RF de los tumores pulmonares, ya sean primarios o metastáticos, así como de las complicaciones que de este tratamiento se deriven. Igualmente, como objetivo secundario se evaluará la utilidad de la TC como método de seguimiento postratamiento de estos tumores. Así, en esta tesis doctoral se considera:

- Evaluar la supervivencia de los pacientes tratados mediante termocoagulación por radiofrecuencia de los tumores pulmonares primarios y metastáticos.
- Comparar la supervivencia de los pacientes tratados mediante termocoagulación por radiofrecuencia de tumores pulmonares primarios y metastáticos con aquellos tratados mediante cirugía.
- Evaluar la tasa de complicaciones de la termocoagulación por radiofrecuencia en el tratamiento de los nódulos pulmonares malignos
- Comparar la tasa de complicaciones de la termocoagulación por radiofrecuencia con la tasa de complicaciones de la cirugía.
- Realizar una prueba de concepto sobre la posibilidad de la realización de la radiofrecuencia bilateral de pulmón en una sola sesión de tratamiento.
- Describir la evolución por imagen mediante TC de los nódulos tratados por RF.

## 4. Hipótesis de trabajo

### 4.1. ¿Tiene sentido el tratamiento local de los tumores primarios pulmonares?

La supervivencia media a los 5 años tras la cirugía en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio I oscila entre el 70 y el 87% [1,2]. La resección quirúrgica no siempre es posible en estos pacientes, dado que asocian importante comorbilidad respiratoria.

El abordaje terapéutico clásico de estos pacientes no operables ha sido la radioterapia externa, sin embargo el desarrollo de técnicas mínimamente

invasivas y de la radioterapia estereotáctica (SRT) ha permitido la aplicación de tratamientos locales que administren la energía necesaria para destruir el tejido tumoral [3,4] permitiendo su control local y un aumento de supervivencia en comparación con los pacientes no tratados [4-8].

En el caso de la radiofrecuencia guiada por TC, la técnica consiste en la introducción, mediante un sistema coaxial que permite la realización previa de una biopsia previamente, de una aguja en contacto con el tumor con la finalidad de aumentar la temperatura hasta superar los 60 °C y conseguir así la necrosis coagulativa de la zona deseada.

La radioterapia convencional presenta una tasa de complicaciones superior a las que suceden con la radiofrecuencia con un fracaso de un 40-45%. Dada la escasa disponibilidad de la radioterapia estereotáctica, el uso de la radiofrecuencia guiada por CT aparece como una opción viable y accesible en los pacientes con CPCNP no operables, ofreciendo una capacidad de control local de la enfermedad similar a la radioterapia estereotáctica [5-8].

#### **4.2. ¿Tiene sentido el tratamiento local de las metástasis pulmonares?**

En la gran mayoría de los casos, las metástasis se tratan con la finalidad de conseguir un control local sobre las mismas para así conseguir un aumento de supervivencia relacionada con el cáncer. Esto se realiza en pacientes que

normalmente no presentan enfermedad en otra localización diferente del pulmón o en aquellos en los que la enfermedad extrapulmonar es controlable.

No obstante, algunos autores no comparten la visión de que el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares tenga una influencia relevante en la supervivencia. Así se ha descrito en metástasis pulmonares cuyos primarios tienen su origen en colon, sarcomas, mama y esófago, donde la asociación entre el beneficio y la supervivencia está basado en series retrospectivas no controlada [47-51] sin un nivel de evidencia científica suficiente como para justificar las metastasectomías amparándose en los criterios de medicina basada en la evidencia.

En algunas ocasiones, el tratamiento local que permite dejar al paciente libre de enfermedad macroscópica es a su vez una vía para acabar con el tratamiento quimioterápico sistémico con la consecuente reducción de la toxicidad del mismo. Esta sinergia se asocia en muchas ocasiones a un aumento de la calidad de vida y de la supervivencia.

En este campo, la RF puede jugar un papel de gran relevancia dada su reducida morbilidad y mortalidad en comparación con otras técnicas de control local de la enfermedad tales como la cirugía o la radioterapia convencional.

El abordaje terapéutico de las metástasis pulmonares depende en función de numerosos factores del tumor, entre los que se encuentran la histología, su quimiosensibilidad, su grado de diseminación y su fase de desarrollo (sincrónica o metacrónica). El tratamiento local puede llevarse a cabo de forma previa a otras acciones terapéuticas (escaso número de metástasis de evolución lenta y

aparición metacrónica), tras un tratamiento sistémico (quimio u hormonoterapia) o como tratamiento final solo o asociado a otras modalidades de tratamiento locorregional [16,29,91-93].

Pese a que la cirugía continua siendo el tratamiento de elección en numerosos centros, la RF ha encontrado numerosas indicaciones en el seno de la enfermedad metastásica pulmonar. En presencia de múltiples metástasis de localización parenquimatosa profunda o de tamaño inferior al centímetro, estas pueden termocoagulaese por RF de forma técnicamente más sencilla coomparado con el tratamiento quirúrgico.

Del mismo modo, es posible realizar tratamientos en diferentes lóbulos del mismo pulmón e incluso en ambos pulmones en el mismo procedimiento y, dado que no produce impacto sobre la función respiratoria puede aplicarse en aquellos sujetos en los que la reserva funcional esté alterada como en los que presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica [19]. Un ejemplo lo encontramos en la efectividad demostrada por la termocoagulación por RF en metástasis de cáncer colorrectal no resecables debido a la presencia de metástasis previas en hígado o pulmón en número mayor de 3 en cada pulmón, multilobares o bilaterales [12,16].

Gillams [54] sugiere, por ejemplo, un límite de 5 metástasis por pulmón, ampliable en caso de tumores con comportamiento más indolente (como por ejemplo los GIST o los sarcomas) a la hora de plantear un tratamiento por RF. De la misma manera, tumores con este comportamiento podrían ser tratados mediante termocoagulación en lugar de resección dada la ventaja favorable que

ofrece la RF frente a la cirugía en término de complicaciones y de respeto de parénquima y, por tanto, de función respiratoria. Igualmente, dado que en el caso de las metástasis pulmonares de los sarcomas suelen conllevar un elevado número de resecciones, dicha situación podría manejarse de forma similar mediante RF [54].

La RF además permite controlar localmente tumores con características favorables que han progresado pese a un primer tratamiento mediante RF, repitiendo el mismo [94]. Prácticamente cualquier metástasis pulmonar puede ser tratada mediante RF, si bien es siempre necesaria una evaluación cuidadosa de la situación del paciente para asegurar un apropiado perfil riesgo-beneficio en términos de seguridad, supervivencia global, supervivencia específica relacionada con el cáncer y calidad de vida.

### **4.3. ¿Tiene sentido el tratamiento de las lesiones bilaterales de pulmón en una sola sesión?**

Las consideraciones para el caso de las metástasis bilaterales serían las mismas tener en cuenta que en las metástasis presentes en un solo pulmón, con algunas diferencias técnicas en el caso de optar por el tratamiento en una sola sesión.

Una metastasectomía bilateral simultánea es un procedimiento que entraña una gran dificultad técnica y puede llevarse a cabo únicamente en pacientes cuidadosamente seleccionados (por ejemplo y en el caso del colon, pacientes con intervalo libre de enfermedad largo, lesiones menores inferiores a 3 en cantidad

y baja carga de marcadores tumorales en plasma). La metastasectomía bilateral secuencial parece ser la opción quirúrgica de elección entre los cirujanos europeos con el consecuente aumento en el coste del procedimiento [49].

La esternotomía media [97] o el abordaje transesternal bilateral (incisión bivalva o *clamshell incision* en la literatura anglosajona) permitirían el acceso a ambos pulmones en el mismo procedimiento, pero, un vez más, se trata de técnicas complicadas que solo se justifican en centros de alta especialización [98].

La RF ofrece la ventaja potencial de poder tratar las metástasis bilaterales en una sola sesión con menor morbilidad y mortalidad que la cirugía, al igual que sucede en aquellas unilaterales [130].

## 5. Metodología

### 5.1. Selección de pacientes

En este estudio se han incluido prospectivamente y de manera consecutiva pacientes con nódulos pulmonares tratados mediante RF seleccionados con los siguientes criterios.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes seleccionados tras valoración multidisciplinar, historia clínica y/o biopsia con lesión maligna.

2. Pacientes no operables por cualquiera de los siguientes motivos (lesión evolucionada localmente con infiltración de órganos vecinos, alteración del estado general, edad > 80 años, índice de Karnofsky < 50%, enfermedad coronaria no controlada, volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS) < 1 L o inferior a 1/3 del valor teórico previsible postoperatorio).
3. Presencia de menos de 5 lesiones (solo 2 pueden ser mayores de 30 mm).
4. Esperanza de vida sin tratamiento menor de 6 meses.
5. No contraindicación a la anestesia general.
6. Tasa de protrombina (TP) > 70% ; tiempo de cefalina kaolin (TCK) < 1,5; plaquetas > 100 000/mm<sup>3</sup>.
7. Edad > 18 años

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes menores de edad
2. Coagulopatía incorregible
3. Infección activa en el momento de realización del procedimiento
4. Enfermedad tumoral extrapulmonar no controlable
5. Imposibilidad de comprender la información recibida mediante el consentimiento informado
6. Existencia de 6 o más lesiones o de lesiones con diámetros superior a 5 cm o tumores con infiltración pleural o de vasos o vía aérea hiliares.
7. Enfermedad diseminada

Antes del procedimiento, todos los pacientes seleccionados en el Comité de patología neoplásica pulmonar del Instituto Bergonie de Burdeos (Francia) y del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (España), fueron evaluados por el servicio de anestesia mediante los protocolos habituales.

En todos los casos se disponía de una evaluación por imagen mediante TC realizada en las 4 semanas pretratamiento mediante RF, incluyendo al menos un estudio de tórax, abdomen y pelvis con contraste para descartar la presencia de metástasis en otras localizaciones. En caso de encontrar patología fuera del pulmón, el paciente se excluyó del estudio a no ser que tras el tratamiento mediante cirugía o RF de dicha lesión consiguieran su control. En otras palabras, todos los tumores encontrados en localización extrapulmonar debían ser tratables de forma que el tratamiento de las lesiones intrapulmonares pudiera conseguir que el paciente quedara libre de enfermedad macroscópica. Todos los candidatos a participar en el estudio fueron evaluados mediante espirometría en las 4 semanas anteriores del tratamiento para evaluar el VEMS.

## 5.2. Recogida de datos sobre la RF

De cada tumor se recogieron los siguientes datos:

1. Localización con respecto a la pleura
2. Medidas máximas en dos dimensiones (lateral y anteroposterior) en la sección transversal de CT

3. Diámetro de la aguja de RF empleada en el procedimiento
4. Número de ablaciones a las que se sometió el tumor
5. Duración del procedimiento de RF
6. Energía máxima depositada durante el procedimiento
7. Aparición de imagen en vidrio deslustrado y los diámetros anteroposterior y lateral en la sección transversa del CT de la imagen en vidrio deslustrado
8. Existencia de hemorragia alveolar antes o después de la retirada del electrodo
9. Aparición de neumotórax o de cualquier otra complicación en el CT de control realizado inmediatamente después de la sesión de ablación
10. Medidas tomadas para corregir las complicaciones que se hubieran producido (como por ejemplo la aspiración o la colocación de un tubo de tórax en caso de neumotórax) y los resultados de las mismas.

### 5.3. Consideraciones técnicas de radiofrecuencia

Todas las lesiones se trataron en condiciones de asepsia usando como guía de imagen la Tomografía Computarizada (HiSpeed CT; GE Medical Systems Milwaukee, WI) o el TC rotacional con detector plano (Allura Xper FD20/20, Philips, Best, the Netherlands) (Imagen 9), bajo anestesia general -infusion para sedación (Diprivan [propofol]; Astra Zeneca) y analgesia (Sufenta [sufentanilo]; Janssen Cilag) se posicionó al paciente de la manera más conveniente para facilitar el procedimiento (decúbito supino, lateral o prono).

Igualmente en todos los casos se utilizará un sistema coaxial con una aguja-electrodo en paraguas tipo LeVeen, (Boston Scientific®) conectada a un generador RF 3000® (Boston Scientific®) . En todos los casos se realizó profilaxis antibiótica con quinolonas o penicilinas mediante las pautas habituales en profilaxis (Ej: Cefazolina 2 gr IV en monodosis o Leofloxacino 500 mg IV monodosis antes de la realización de la RF).

En todos los pacientes se colocó una aguja coaxial para la obtención de la biopsia en primer lugar y posteriormente el electrodo tipo LeVeen, (Boston Scientific®), conectado a un generador RF 3000® (Boston Scientific®).

En todos los casos se trató de depositar el máximo de energía posible minimizando los riesgos de complicaciones. Cada RF se realizó en dos tiempos, el primero con una duración de entre 5 y 15 minutos, y tras una pausa de un minuto, una nueva aplicación de energía comenzando al 70% de la energía máxima depositada en la primera aplicación y manteniéndolo así durante unos 5 minutos.

**Tabla 4 . Algoritmo variable de RF (tomado de De Baere T, Radiology 2006)**

| Localización del tumor           | Potencia (W) | Tipos de electrodo de RF |        |         |         |
|----------------------------------|--------------|--------------------------|--------|---------|---------|
|                                  |              | 2                        | 3      | 3.5     | 4       |
| <i>Rodeado aire</i>              | W inicial    | 5 W                      | 5-10 W | 10-15 W | 15-20 W |
|                                  | Incremento   | 5 W / 1-3 minutos        |        |         |         |
| <i>Contacto pleural &lt; 50%</i> | W inicial    | 10 W                     | 20 W   | 30 W    | 40 W    |
|                                  | Incremento   | 5-10 W / 1-3 minutos     |        |         |         |
| <i>Contacto pleural &gt; 50%</i> | W inicial    | 30 W                     | 40 W   | 50 W    | 60 W    |
|                                  | Incremento   | 10 W / 1-3 minutos       |        |         |         |

Los electrodos usados presentaban un calibre de 14 G (1.628 mm).

Se trató en todos los casos de una aguja en forma de paraguas retractil tipo LeVeen (Boston Scientific®) ya que este tipo de forma proporciona gran estabilidad en presencia de los movimientos respiratorios. La longitud de la aguja es de 15 cm y el diámetro del electrodo en expansión completa osciló entre los 2.0-, 3.0-, 3.5-, o 4.0-cm. Adicionalmente, en los casos en los que se usaron agujas de 3.5 y 4.0 cm se dispuso de un sistema de acceso con punta de diamante de 14 G (1.68 mm) a través del cual podía introducirse un set de biopsia o la aguja de radiofrecuencia una vez retirado el fiador con punta de diamante del

sistema de coacceso. El diámetro seleccionado de la aguja fue siempre al menos 15 mm mayor que el diámetro mayor del tumor a tratar.

En caso de que en la misma sesión se fueran a tratar varios tumores, el electrodo elegido se escogía en función del tamaño del diámetro mayor del mayor de los tumores para posteriormente tratar los de menor tamaño regulando la apertura del paraguas en función del diámetro de los mismos.

Una vez abiertos los electrodos de forma adaptada al tumor, se comprobaba mediante TC sin contraste su grado de apertura. De esta manera el ajuste entre el diámetro del electrodo y el del nódulo era preciso y se evitaba tratar más parenquima del estrictamente necesario considerando el tumor y el margen de seguridad. A continuación se procedía a seleccionar un algoritmo de tratamiento basandonos en la medida de la apertura del electrodo y no en la del tamaño potencial de este (es decir, si el electrodo seleccionado era de 4.0 cm, pero la apertura máxima era de 3.5 cm, los parámetros de termocoagulación aplicados eran los mismos que si se hubiera seleccionado una aguja de 3.5 cm).

Se tomo especial precaución a la hora de atravesar el tumor con el eje de soporte de la aguja en el que iban recogidos los electrodos o con los electrodos mismos para evitar la siembra del tumor, de forma que si esto sucedía, siempre se procedía a aplicar energía mediante RF antes de reposicionarlo.

No se consideró obligatorio que el tumor estuviera en el centro exacto de las agujas siempre y cuando este y el margen de seguridad estuvieran incluidos en el volumen de ablación que se esperaba obtener una vez activado el electrodo. En

todos los casos la guía de imagen usada fue el TC, tanto para la colocación del electrodo como para monitorizar el efecto del tratamiento.

En el caso de que se hubiera producido un neumotórax que superase el 20% del volumen del pulmón se procedió a la aspiración del mismo mediante un sistema de 5 o 6 Fr multiperforado. Este procedimiento se llevó a cabo para evitar la termocoagulación de un excesivo volumen pulmonar ante la presencia de atelectasia o para evitar lesionar las estructuras del hilio en caso de que la localización del tumor se desplazara hacia el mismo.

Una vez terminado el procedimiento se adquiría un nuevo TC. Si el neumotórax se había solucionado o no superaba el 20% no se practicó ningún otro tratamiento. En caso de recurrencia o progresión del neumotórax el tratamiento consistía en colocar un tubo de tórax de 8 Fr (Pleurocath; Plastimed, Saint Leu la Foret, France) acoplado a un sistema de succión (Pleurevac; Genzyme, Neu lenburg, Germany). Igualmente se usó como guía de imagen para su colocación el TC con el paciente colocado en decúbito supino.

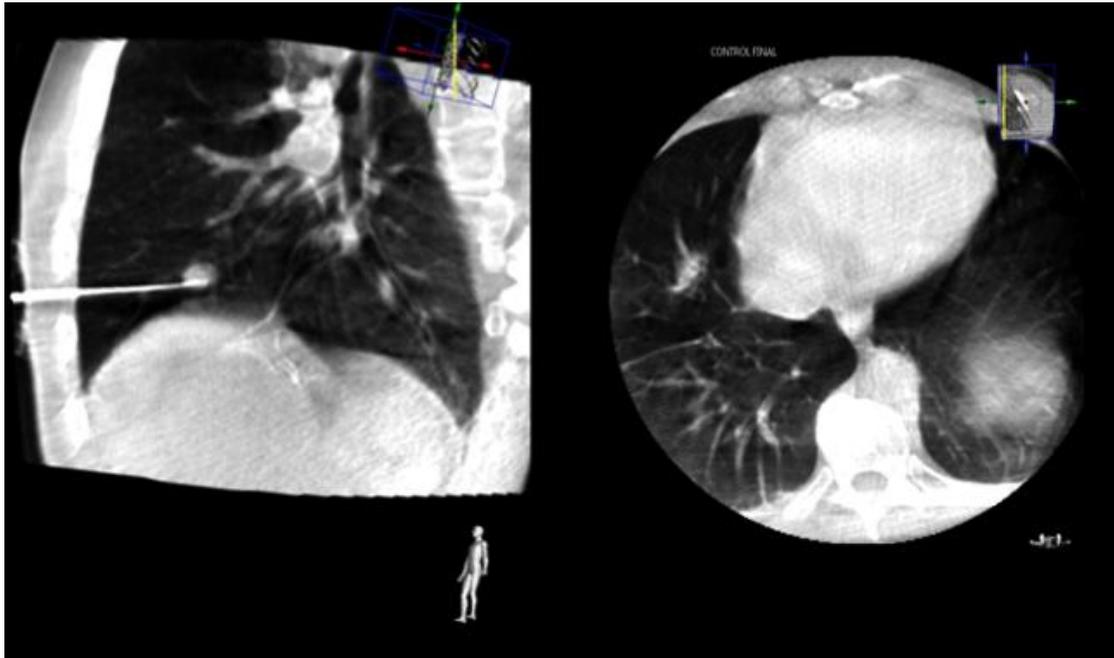
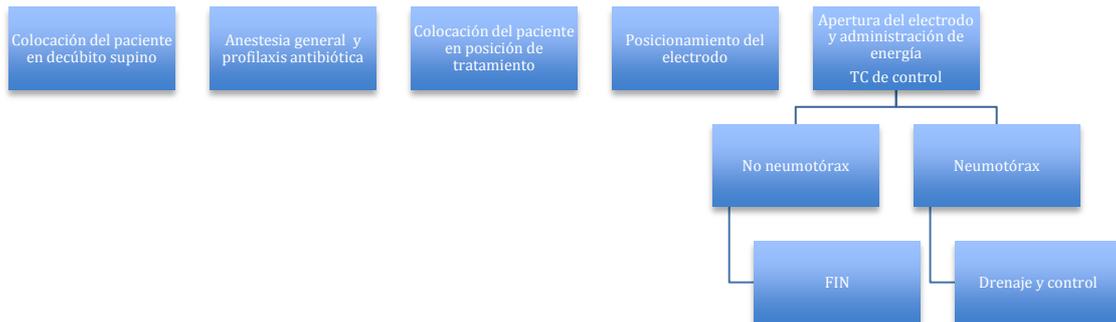


Imagen 10. Reconstrucción multiplanar de TC rotacional con detector plano de RF de metástasis de hepatocarcinoma



## 5.4. Validación clínica

La media de la supervivencia se calculó mediante una curva invertida de Kaplan-Meier y el software de SPSS 18.0 como el tiempo entre el tratamiento por RF y la fecha de la muerte del paciente o el momento en el que se obtuvieron las últimas noticias (mediante llamada telefónica o información obtenida de la historia clínica electrónica) sobre el mismo durante el seguimiento de la enfermedad en el Institute Bergonie o el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Conocido también como estimador del “límite del producto”, la característica distintiva del análisis con el método de Kaplan-Meier es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por esta razón es especialmente útil para estudios que utilizan un número pequeño de pacientes. El método de Kaplan-Meier incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos. La validez de este método descansa en dos suposiciones:

1. Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan.
2. El período de tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.

En total se trataron 266 nódulos en 169 procedimientos en uno o dos tiempos (en aquellas lesiones bilaterales en las que el primer pulmón se trató sin que se produjese neumotórax se procedió al tratamiento de segundo). En caso de que el número de lesiones bilaterales fuera asimétrico se trató primero el pulmón con

menor número de metástasis dado que el riesgo de neumotórax aumenta de forma directamente proporcional con el número de punciones .

Si existía algún riesgo de neumotórax como en caso de enfisema o la necesidad de atravesar la fisura con el electrodo, no se intentó el tratamiento bilateral.

Si los nódulos presentaban contacto pleural en ambos pulmones tampoco se intentó el tratamiento bilateral en la misma sesión.

El algoritmo de RF empleado fue variable en función de (tabla 4):

- el tamaño del nódulo
- el diámetro del electrodo usado
- la posición del nódulo:
  - nódulo rodeado completamente de aire
  - contacto pleural superior o inferior al 50% del diámetro mayor
  - proximidad a vasos o bronquios

Posteriormente a cada procedimiento se efectuó un control mediante TC.

## 5.5. Seguimiento por imagen

Los pacientes se mantuvieron en hospitalización al menos 48h. Antes del alta y a los 2, 4, 6, 9 y 12 meses y posteriormente cada 6 meses realizamos controles de TC con contraste y clínicos.



## **6. Resultados.**

### **6.1. Supervivencia de los pacientes con tumores pulmonares tratados mediante radiofrecuencia**

Desde enero de 2002 hasta Julio de 2012 se incluyeron 147 pacientes tratados y seguidos en el Institute Bergonié, Burdeos, Francia y en Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Se trató a 94 hombres y 53 mujeres con una media de edad de 63 años (rango, 18-85). De ellos, en 67 se intentó la realización del tratamiento bilateral de los nódulos, siendo posible en 27 (41%) dado que en los restantes se produjo un neumotórax (n = 24), por existencia de contacto pleural bilateral (n = 14), y en otros por cuestiones técnicas (n = 2).

En total se termocoagularon 266 nódulos. El 75% de los pacientes presentó 1 ó 2 nódulos. El diámetro de los nódulos varió entre 4 mm y 5 cm, con una media de 1,2 cm (desviación estandar  $\pm$  0,964 cm). Por tamaños se realizó tratamiento de 24 masas y 242 nódulos que presentaban un tamaño inferior a 3 cm de diámetro mayor.

La histología de los nódulos fue en 31 casos de primitivos de pulmón (tabla 1) y en 116 pacientes de metástasis. Entre los primarios, 24 pacientes (77%) presentaron CPNCP estadio IA (T1N0) o IB (T2N0), los otros 7 (23%) estadio más avanzado.

La caracterización tisular más frecuente fue la de metástasis de cáncer colorrectal (tabla 2).

La presencia de lesiones bilaterales se dio en 67 pacientes. De ellos, 27 fueron tratados en una sola lesión y en total se termocoagularon 66 metástasis. El diámetro promedio de las metástasis fue de 14 mm (Rango 4-43). En cuanto a la localización 55 metástasis eran intraparenquimatosas, 9 tenían un contacto pleural inferior al 50% y 2 un contacto pleural superior al 50%. La media de edad de estos pacientes fue de 62 años (rango, 30-82). En 16 pacientes se trataron 2 metástasis, en 10 se trataron 3 metástasis y en 1 se realizó el tratamiento de 4 metástasis. En 15 casos el origen de la metástasis era colorrectal, en 5 renal, en 2 sarcoma, y en 5 la histología fue de tumores neuroendocrinos, tiroides o mama (tabla 3). En todos los casos se informó de forma clara a los pacientes de que ambos pulmones iban a ser tratados en la misma sesión así como de los riesgos sobreañadidos de este abordaje. Se aclaró

además que la decisión sobre si tratar el segundo pulmón se tomaría una vez finalizado el tratamiento del primero.

**Tabla 1. Histología de los tumores primarios de pulmón**

|                              | N  | %   |
|------------------------------|----|-----|
| <b>Carcinoma epidermoide</b> | 11 | 35  |
| <b>Adenocarcinoma</b>        | 16 | 52  |
| <b>Otros</b>                 | 4  | 13  |
| <b>Total</b>                 | 31 | 100 |

**Tabla 2. Histología de las metástasis pulmonares**

|                    | N   | %   |
|--------------------|-----|-----|
| <b>Colon/Recto</b> | 45  | 38  |
| <b>Riñón</b>       | 23  | 20  |
| <b>Sarcoma</b>     | 18  | 16  |
| <b>Mama</b>        | 6   | 5   |
| <b>Tiroides</b>    | 5   | 4   |
| <b>Ovario</b>      | 2   | 2   |
| <b>Melanoma</b>    | 2   | 2   |
| <b>Páncreas</b>    | 2   | 2   |
| <b>Otros</b>       | 13  | 11  |
| <b>Total</b>       | 116 | 100 |

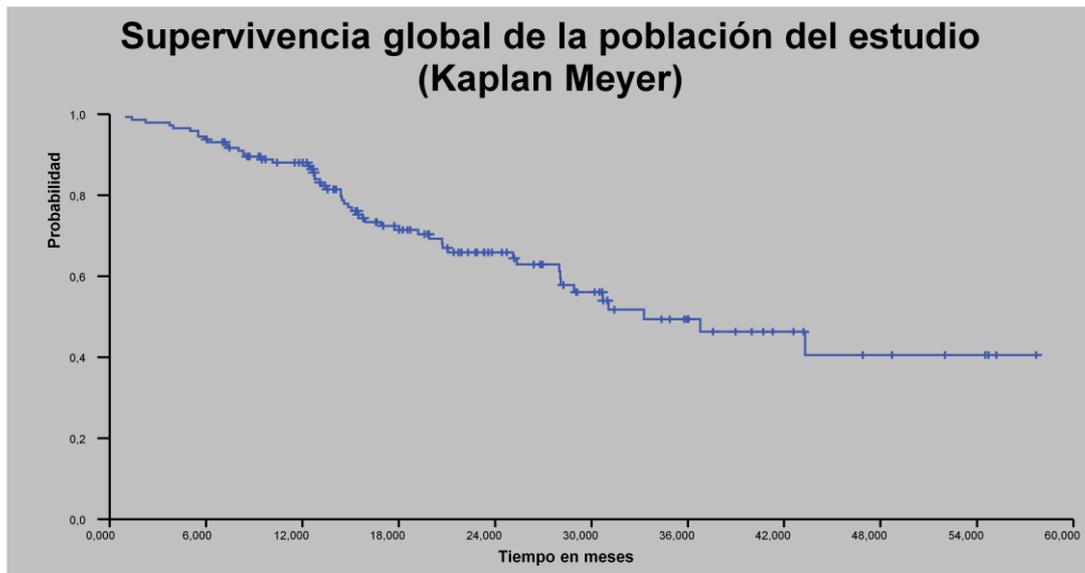
**Tabla 3. Histología de las metástasis pulmonares bilaterales**

|                    | N  | %   |
|--------------------|----|-----|
| <b>Colon/Recto</b> | 15 | 55  |
| <b>Riñón</b>       | 5  | 19  |
| <b>Sarcoma</b>     | 2  | 7   |
| <b>Otros</b>       | 5  | 19  |
| <b>Total</b>       | 27 | 100 |

La media de la supervivencia de los 147 pacientes sin subdividir por tipo histológico de la lesión tratada fue de 33 meses con un Intervalo de Confianza del 95% de 22 a 44 meses.

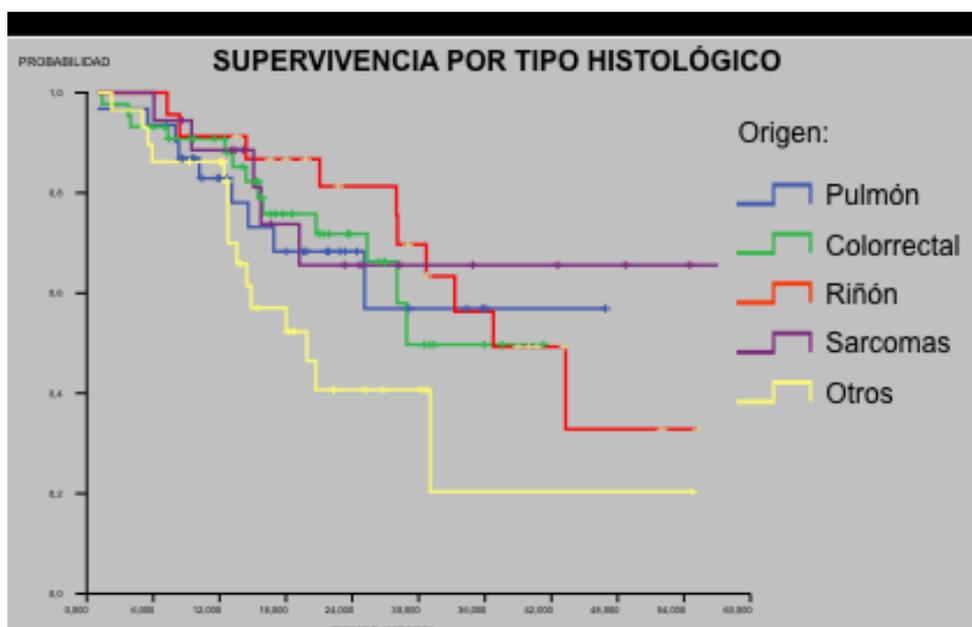
La tasa de supervivencia fue del:

- 88% tras 1 año
- 66% tras 2 años
- 49% tras 3 años
- 40% tras 4 años



Gráfica 2. Supervivencia global de los pacientes tratados mediante RF de pulmón

## 6.2. Supervivencia de los tumores pulmonares tratados mediante radiofrecuencia por subtipo histológico



Gráfica 3: Supervivencia de los pacientes con tumores primarios y secundarios dividida por tipo histológico.

### 6.2.1. CPCNP

Por estadios:

- 24 pacientes (77,4%) presentaban la enfermedad con estadios IA (T1N0) o IB (T2N0)
- 7 pacientes (22,6%) estadio III y IV.

En el grupo de pacientes con CPCNP tratados mediante RF, la supervivencia fue de:

- 25 pacientes, 83% al año
- 21 pacientes, 68% a los 2 años
- 18 pacientes, 57% a los 3 años
- 18 pacientes, 57% a los 4 años.

### 6.2.2. Metástasis de cáncer colorrectal

Entre los pacientes que presentaban metástasis pulmonares con primario de origen colorrectal los resultados fueron los siguientes:

- 41 pacientes, el 91%, estaban vivos tras 1 año de seguimiento.
- 32 pacientes, el 72% de supervivencia a los 2 años.
- 23 pacientes, el 50% del total, estaban vivos a los 3 años.
- 23 pacientes, el 50% del total, estaban vivos a los 4 años.

La supervivencia media de este grupo de pacientes fue de 28 m

### 6.2.3. Metástasis de carcinomas renales

Entre los pacientes tratados mediante RF por presentar metástasis pulmonares con primario de origen renal la supervivencia fue de:

- 21 pacientes, el 91% estaban vivos al año.
- 18 pacientes, el 81% estaban vivos a los 2 años.
- 13 pacientes, el 56% estaban vivos a los 3 años.

- 8 pacientes, el 33% estaban vivos a los 4 años.

La supervivencia media fue de 33 meses.

#### **6.2.4. Metástasis de sarcomas**

Para el grupo de pacientes con metástasis de sarcoma la supervivencia global desde el primer tratamiento mediante RF fue de:

- 16 pacientes, 88% estaban vivos tras 1 año.
- 12 pacientes, 66% estaban vivos tras 2 años.
- 12 pacientes, 66% estaban vivos tras 3 años.
- 12 pacientes, 66% estaban vivos tras 4 años.

### **6.3. Análisis de los resultados de la radiofrecuencia bilateral de tumores pulmonares en una sola sesión**

Se termocoagularon un total de 66 lesiones bilaterales en 27 pacientes de las cuales 55 se disponían en localización completamente intraparenquimatosa, 9 de ellas tenían un contacto pleural inferior al 50% (tomando como referencia su diámetro mayor) y 2 contactaban con la pleura en más de un 50%. En todos los casos, se consiguió tratar todos los nódulos de los 27 pacientes.

La complicación más frecuente fue el neumotórax y ocurrió en 18 pacientes (66,7%). De los 18 casos, 4 presentaron neumotórax bilateral que fue aspirado.

Entre los otros 14 sujetos con neumotórax unilateral se colocó tubo de tórax para drenarlo en 8 pacientes.

Entre los 4 pacientes con neumotórax bilateral, en 2 casos se requirió colocación de tubo de tórax unilateral y en otros 2 casos colocación de tubo de tórax bilateral.

La duración media de la hospitalización fue de 3 días (rango 2-8). Un paciente reingresó debido a complicaciones diferidas consistentes en una sobreinfección pulmonar que requirieron un nuevo ingreso de 10 días. Ninguno de los pacientes reingresó por neumotórax diferido.

La supervivencia media en los casos de RF bilateral de pulmón en una sola sesión fue de 26 meses (IC 95%, 19-33 meses).

Se detectaron recurrencias locales en 4 pacientes. En 7 pacientes se detectaron nuevas metástasis que se trataron mediante radiofrecuencia. Entre estos 7 pacientes, 2 presentaron nuevamente metástasis bilaterales tratadas de nuevo en la misma sesión.

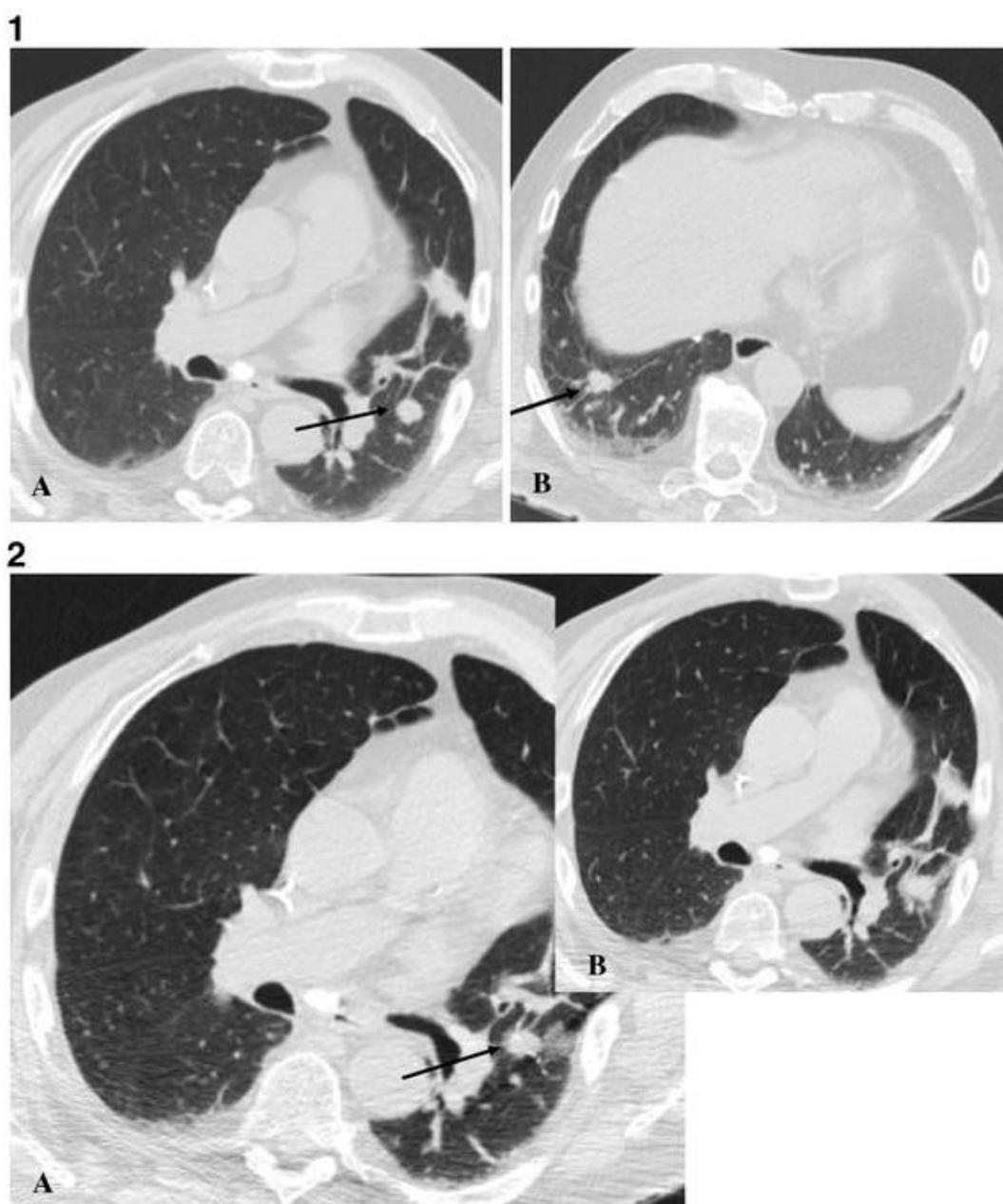


Imagen 11: 1A-B y 2A-B, metástasis bilaterales múltiples en un paciente con antecedente de cáncer de colon

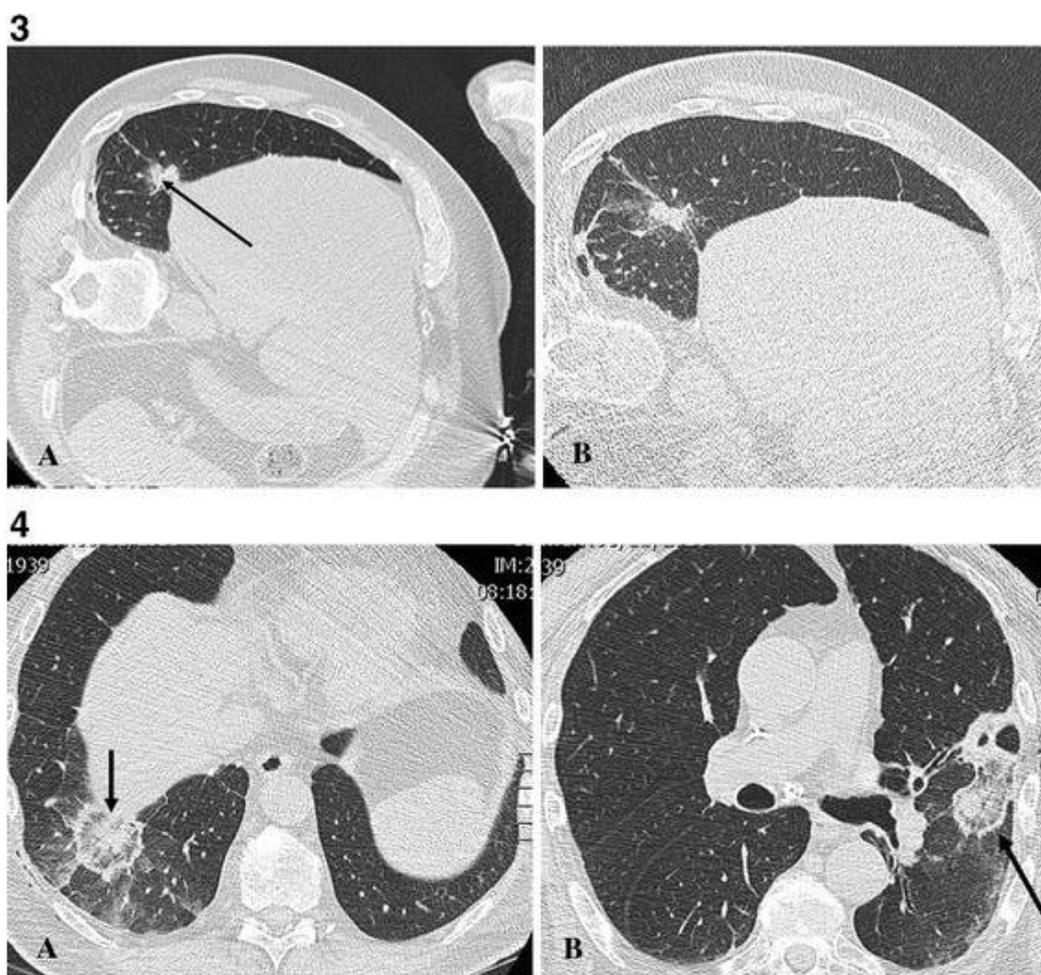


Imagen 12: 3A-B resultado de termocoagulación por RF con halo en vidrio deslustrado; 4 A-B ante la ausencia de neumotórax se decidió realizar el tratamiento del pulmón izquierdo.

#### 6.4. Complicaciones

En total se registraron 126 complicaciones relacionadas con la RF en los 30 días siguientes, de las cuales solo un 6% fueron complicaciones mayores. No se

produjo ningún caso de muerte achacable al procedimiento.

Entre las complicaciones mayores encontramos:

- 7 neumotórax que requirieron la colocación de tubo de tórax y que alargaron la estancia hospitalaria;
- 4 hemorragias que requirieron transfusiones y embolización de una arteria intercostal en un caso
- 1 quemadura que requirió reparación quirúrgica mediante la interposición de un colgajo debido a que se dañó el recubrimiento aislante del coaccoso de la aguja durante su colocación.

Entre las complicaciones intermedias se recogieron:

- 51 neumotórax que fueron drenados sin la necesidad de colocación de tubo de tórax;
- 18 hemorragias;
- 2 quemaduras en la zona de colocación de los electrodos dispersivos debido a que las piernas estaban en contacto directo (la dispersión de la energía no es efectiva cuando esto sucede).

Las complicaciones menores incluyeron:

- 57 neumotórax que no precisaron drenaje ni ningún otro procedimiento más allá de la simple observación evolutiva radiológica
- 5 derrames pleurales que tampoco requirieron drenaje y se reabsorbieron espontánea.

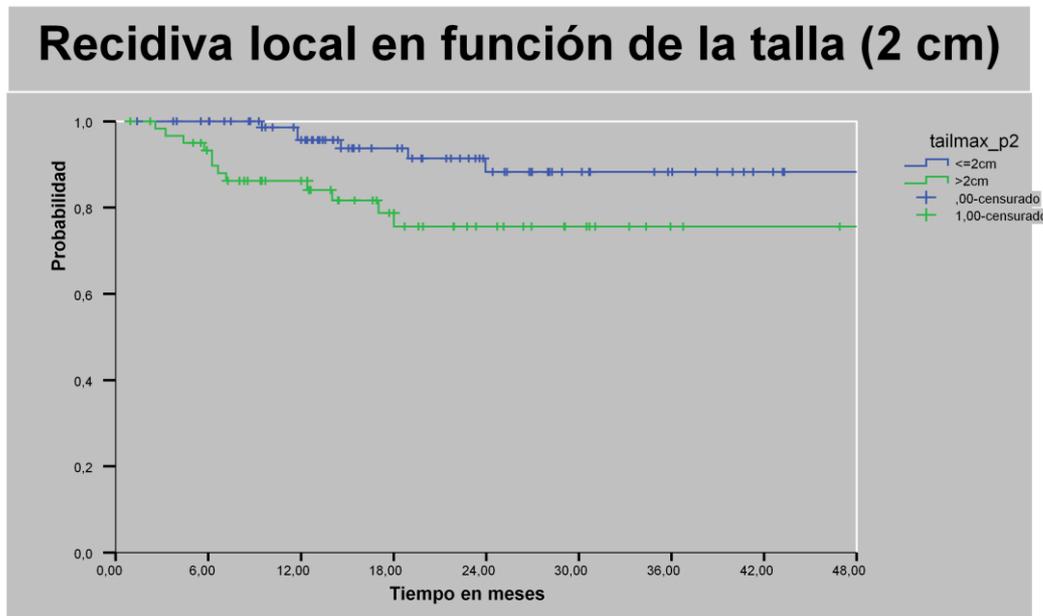
### 6.3. Análisis de la recidiva local en función del tamaño

La tasa de recidiva local entre los tumores primarios o secundarios en este estudio dependió del tamaño de la lesión termocoagulada. Aquellos tumores de un diámetro mayor inferior o igual a los 2 cm, presentaron un porcentaje de recidivas locales de aproximadamente el 7% y una tasa de supervivencia libre de recidiva local del 88% a los 4 años.

En aquellos nódulos con un diámetro mayor superior a los 2 cm la probabilidad de que existiera una recidiva local fue del 19% y la supervivencia libre de recurrencia local a los 4 años fue del 76% (Tabla 4).

La diferencia entre estos dos grupos fue estadísticamente significativa mediante prueba de análisis univariable de logaritmo del rango ( $p=0,018$ ).

| <b>Tabla 4. Recidiva local en función del tamaño del nódulo</b> |                                      |   |
|---|--------------------------------------|---|
| <b>Diámetro &lt; 2cm</b>  | 6 recidivas de 83 pacientes (7,2%)   | Supervivencia sin recidiva local:<br>95,7% a 1 año<br>88,3% a los 2, 3 y 4 años |
| <b>Diámetro &gt; 2cm</b>  | 12 recidivas de 62 pacientes (19,4%) | Supervivencia sin recidiva local:<br>86,2% a 1 año<br>75,6% a los 2, 3 y 4 años |



Gráfica 4. Recidiva local dividida por tumores de más o menor o igual a 2 cm de diámetro mayor.

## 8. Discusión

### 8.1. El estado actual de la RF de pulmón

Numerosos trabajos demuestran que la RF de pulmón es una técnica poco invasiva que preserva la función respiratoria y que presenta pocas contraindicaciones, siendo aplicable en una gran cantidad de pacientes oncológicos. Es importante ser estricto a la hora de considerar el margen de seguridad de ablación alrededor del tumor ya que los resultados en los tumores con diámetro mayor inferior a 2 cm son significativamente mejores que en los de tamaño superior a este (recordemos que pese a que el límite clásicamente establecido para la RF es de 3 cm, en el pulmón hay que considerar al menos 1 cm alrededor del nódulo en el que hay enfermedad microscópica).

La RF de pulmón se encuentra ya establecida en los protocolos de numerosos comités de cáncer de pulmón. Los principales puntos de controversia entorno a la RF de pulmón se centran fundamentalmente en el tipo de anestesia que se recomienda, y su comparación con otras terapias de tratamiento local (térmicas como la crioablación, el láser o las microondas o no térmicas como la electroporación irreversible). Igualmente, su uso conjunto con otros tratamientos locorregionales y sistémicos o la comparación de sus resultados con los de esas otras técnicas se sitúan en el centro del interés sobre el que continuar evolucionando [29,30].

Entre los tumores pulmonares de células no pequeñas no avanzados localmente (en estadios I y II) la abstención terapéutica ofrece una supervivencia global del 10% al 20% al año con una media de supervivencia de 6-8 meses. En aquellos casos que el tumor es resecable y el paciente operable (25% del total de los casos) la cirugía ofrece una supervivencia según el estadio que oscila entre el 39% y el 67% a los 5 años [123], con unas supervivencias del 67% y 57% a 5 años en estadios IA y IB y del 55% y 39% para los casos con diagnóstico en estadios IIA o IIB. En los casos en los que los pacientes son tratados mediante Radioterapia asociando o no quimioterapia la supervivencia a 5 años está entre el 24% y el 61% [123], siendo según estadios el 61% y 38% para los IA y IB y del 34% y 24% en los casos en los que la enfermedad se diagnostica en estadios IIA o IIB. En nuestro estudio la supervivencia fue del 82,9%; 68,3%; 56,9% y 56,9% a 1 año, 2 años, 3 años y 4 años, resultados inferiores a los obtenidos mediante cirugía, pero superiores a los de la radioterapia convencional.

Entre los pacientes que presentaban metástasis pulmonares con primario de origen colorrectal los resultados del 90,8% tras 1 año de seguimiento, y del 71,8% de supervivencia a los 2 años y el 49,7% a los 3 años y 4 años. La supervivencia esperada a los 5 años entre los pacientes que son sometidos a resección de lesiones metastásicas pulmonares de origen colorrectal, está entre el 39 % y el 54% presentando gran variabilidad según los estudios [124,125]. La variabilidad en la supervivencia de estos pacientes viene determinada por la heterogeneidad de estos estudios obteniéndose una supervivencia mayor en aquellos en los que se seleccionan candidatos con mejores factores pronósticos

de supervivencia (intervalo libre de enfermedad alto, marcadores tumorales bajos, escaso número de metástasis, biología tumoral favorable). Los pacientes incluidos en esta Tesis Doctoral eran pacientes no candidatos a la resección quirúrgica por su comorbilidad o por otras características, por lo que el hecho de alcanzar unos resultados de supervivencia muy similares a los quirúrgicos es destacable y nos debería llevar a reflexionar sobre los efectos reales de las terapias agresivas en la supervivencia de este tipo de enfermos oncológicos. En nuestro grupo de 41 pacientes, la tasa media de supervivencia fue del 91%, 72%, 50% y 50% tras 1, 2, 3 y 4 años de seguimiento respectivamente con una media de supervivencia de 28 m. Estos resultados son similares a los ofrecidos por la cirugía (54.4%, 41.1% y 18% a los 3, 5 y 10 años)

En el caso de los pacientes con metástasis pulmonares de origen renal la abstención terapéutica obtiene una supervivencia que oscila entre el 0% y el 18% con supervivencia media de 10 meses [126,127]. En aquellos tratados con inmunoterapia del 16% a 5 años, con una media de 20 meses. Si se opta por la resección quirúrgica de las mismas, la expectativa de vida pasa a ser de entre el 36% y el 53% a los 5 años, con supervivencia media de 39,2 meses [126-128]. Una vez más, estos resultados son superponibles con aquellos conseguidos mediante RF en nuestro grupo de pacientes con metástasis de origen renal (91%, 81%, 56% y 33% tras, 1, 2, 3 y 4 años respectivamente)

Finalmente entre los pacientes del grupo que presentaron metástasis pulmonares de sarcomas la supervivencia global fue del 88,5%, 65,6%, 65,6% y 65,6% a 1, 2, 3 y 4 años. La supervivencia global de los pacientes tratados

mediante resección quirúrgica de las metástasis pulmonares de sarcoma es del 45 al 55% a 5 años [129]. Por su comportamiento biológico, los sarcomas presentan numerosas recidivas durante su evolución, de manera que a los 5 años de seguimiento solo un 24% de los pacientes están libres de recidiva. Por su naturaleza mínimamente invasiva y su capacidad de ahorrar parénquima pulmonar la RF representa una alternativa ideal para estos pacientes.

A la vista de estos resultados podemos concluir que la RF de pulmón representa una alternativa con resultados similares a las series quirúrgicas en el caso de las metástasis pulmonares y unos resultados inferiores a la cirugía, pero superiores a la radioterapia convencional en los tumores pulmonares primarios de células no pequeñas. Es importante así mismo destacar que los pacientes tratados mediante RF de pulmón en esta serie han sido seleccionados entre aquellos que no eran candidatos a la cirugía por presentar comorbilidad importante y por lo tanto son pacientes con un pronóstico de supervivencia peor que aquellos intervenidos quirúrgicamente. Además conviene incidir en el hecho de que la morbimortalidad asociada a la RF es menor que la de la cirugía y la radioterapia convencional.

## 8.2. ¿Cuál es el tipo de anestesia idóneo para la RF de pulmón?

En general, la elección del tipo de anestesia que se va a utilizar durante el procedimiento tiene en cuenta la preferencia del paciente como condicionante más importante, y en segundo lugar tanto el anestesista como el encargado de realizar el procedimiento intervencionista deben elegir la técnica anestésica que más convenga para conseguir el éxito terapéutico. En la termocoagulación por RF del nódulo pulmonar se han utilizado la anestesia local con sedación, la anestesia general y la anestesia locorregional (fundamentalmente bloqueo paravertebral o epidural torácica) [10-13,99,100]. El uso de las técnicas locorregionales tienen como principal ventaja que permiten evitar la intubación del paciente y el riesgo de extubación dificultosa en caso de que aparezca el neumotórax como complicación. Por otro lado, requieren de una importante capacidad de colaboración durante el procedimiento.

En cuanto a la anestesia general, lo que aporta como gran ventaja es la capacidad de controlar los movimientos respiratorios a la perfección así como la posibilidad de realizar intubaciones selectivas en aquellos casos en los que se pueda derivar algún beneficio de dicha técnica. Además, si bien no ha sido aún estudiado en el caso del pulmón, el uso de anestesia general se ha asociado a mejores resultados en cuanto a la capacidad en el control local de la enfermedad en el caso de los tumores de localización hepática [101,102].

La técnica de anestesia preferida por nuestro grupo es la anestesia general ya que, si bien no está demostrado que en el pulmón tenga impacto en el resultado, en nuestra experiencia sí que es preferible dado que los pacientes están más cómodos y mejor controlados durante el procedimiento. En algunos casos en los

que se prevea una extubación dificultosa del paciente (por ejemplo compresión extrínseca de la vía aérea, trauma durante la intubación), los bloqueos locorreregionales tronculares son la técnica de elección.

### **8.3. Coste-Efectividad de la RF de pulmón**

En un trabajo reciente del grupo de oncología radioterápica del Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Hospital, (Boston, Harvard) se diseñó un modelo de Markov para simular la historia clínica de un varón de 65 años que sufre un cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio I no operable. En este trabajo podremos estudiar cohortes hipotéticas de pacientes (Figura 2: modificada de Sher DJ y cols. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011) y comparar la coste-efectividad de la RF, radioterapia convencional (RTC) y la radioterapia estereotáctica (RTE) [121].

La conclusión de este estudio es que la técnica con mejor coste-efectividad es la RTE, si bien, para ello toma como tasa de recidiva locorreional a los 3 años un 40% [10,121]. En el desarrollo de la discusión se reconoce que con una tasa de recidiva similar a la que se toma para hacer el análisis de la RTE, el perfil coste-beneficio sería favorable para la RF.

En concreto, la tasa de pacientes libres de enfermedad a los 3 años considerada para la RTE de estos pacientes es del 88% [121,122]. Dado que la tasa de recidiva local a los 4 años de nuestros pacientes con nódulos de 2 cm o menos es del 88,3% podríamos afirmar en base a las asunciones del citado artículo que, al menos en este subgrupo de pacientes, la RF presenta una mayor coste-efectividad que la RTE.

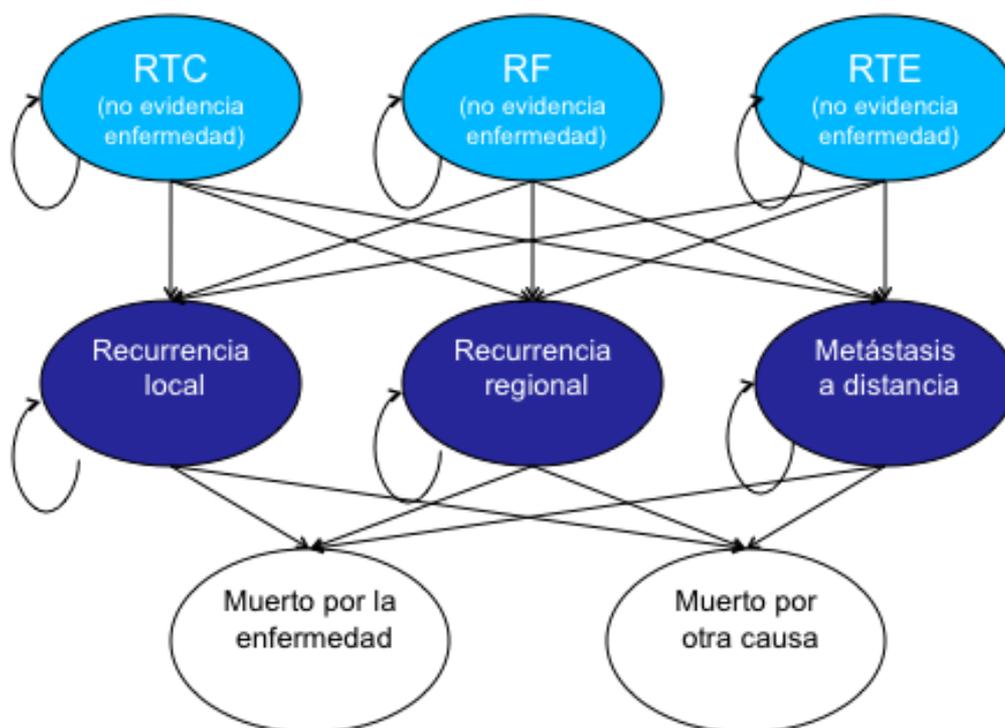


Figura 2. Consideración de los costes de las diferentes técnicas considerando su asociación a la existencia de recurrencia local o regional y de metástasis a distancia (Modificado de Sher DJ y cols. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011)

En otro trabajo reciente se compara la coste-efectividad de la RF frente a la cirugía en el tratamiento del cáncer primario de pulmón en estadio I [123]. Pese a que la RF se muestra netamente más barata que la cirugía (\$621 frente a \$1,196 por mes de vida), la cirugía demostró una supervivencia mayor de manera estadísticamente significativa aunque en un grupo de pacientes 4 años más jóvenes de media (95% intervalo de confianza, 0.85-6.76).

En resumen, la RF puede ofrecer una alternativa eficaz y a bajo coste a la cirugía en paciente con CPCNP en estadio I, especialmente en aquellos con nódulos de diámetro inferior a los 2 cm en los que consigue un excelente control local. Dada la disparidad de resultados que se ofrecen en la literatura, y que los resultados de la RF y la RTE son similares, es conveniente que cada centro estudie sus propios resultados y analice cual de ellas representa una técnica más coste-efectiva en ese ámbito. De interés, hipotéticamente, la sinergia entre ambas técnicas permitiría reducir el coste de la RTE y aumentar la eficacia de la RF en tumores de más de 2 cm con el consecuente beneficio en redundancia del paciente.

#### **8.4. ¿Cómo podemos superar las limitaciones de la RF en el pulmón?**

Dos de los principales efectos que disminuyen la efectividad local de la radiofrecuencia en el pulmón son la existencia en la zona de termocoagulación de vasos de más de 3 mm de diámetro [25] o de estructuras bronquiales de más de 2 mm de diámetro [26]. Esto se debe al efecto “robo de calor” que se produce cuando una corriente de aire o sangre pasa de forma constante en contacto con la lesión haciendo que en ese punto no se consigan alcanzar las temperaturas deseadas que conseguirán la necrosis celular.

Es por esto que algunos investigadores han desarrollado técnicas de oclusión vascular [103] o de oclusión aérea para minimizar el impacto de este efecto en el tratamiento de la lesión [104,105]. Se describen resultados positivos no solo en cuanto a que permiten aumentar la efectividad del tratamiento, sino que además

en determinados casos como el de las intubaciones selectivas, consiguen minimizar determinados riesgos del procedimiento tales como la dificultad de extubación o la protección de estructuras mediastínicas [105].

No obstante, dado que el nivel de evidencia que proporcionan los estudios actuales no es lo suficientemente elevado, es deseable que se realicen más estudios con diseños de mayor evidencia científica.

## **8.5. Sinergias de la RF de pulmón con otros tratamientos.**

Algunas de las limitaciones mencionadas anteriormente (robo de calor, tamaño de la lesión) pueden superarse mediante la combinación de la RF con otras técnicas como la quimioterapia (bien sea de administración sistémica o locorreional), la radioterapia (convencional o estereotáctica) o la cirugía.

### **8.5.1. RF asociada a quimioterapia sistémica**

Cuando se realiza una termocoagulación por radiofrecuencia, tanto en la periferia de la misma como en aquellas zonas en las que las estructuras vasculares o aéreas presenten flujo, pueden encontrarse células viables debido a que solamente se han alcanzado temperaturas subletales [106]. No obstante, se conoce que estas células que no han llegado a sufrir necrosis si que presentan una mayor susceptibilidad al tratamiento quimio o radioterápico [16,106]. De hecho, existe un aumento en la letalidad celular mediante un doble mecanismo de actuación que comprende esta hipertermia subletal y su asociación con el mecanismo tóxico de la quimioterapia y la radioterapia como ha sido

demostrado en numerosos estudios en los que se ha usado conjuntamente la RF con quimioterápicos o como radiosensibilizador por su capacidad de alterar la permeabilidad de las membranas [29,106,107].

Este abordaje combinado permite tratar la zona periférica de la lesión o de aquella en la que el robo de calor no ha permitido que se consiga la muerte celular por necrosis coagulativa además de reducir la tasa de recurrencia local [106].

Otra de las grandes ventajas que aporta este tratamiento combinado es su capacidad de disminuir el número de ciclos de tratamiento sistémico necesarios aumentando la calidad de vida del paciente y reduciendo los costes del tratamiento e igualmente constituir en numerosos casos un descanso terapéutico [19,106].

### **8.5.2. RF asociada a quimioterapia locorregional**

La asociación entre la RF y la quimioembolización ha sido largamente estudiada en el tratamiento de tumores hepáticos, fundamentalmente el hepatocarcinoma, pero también en las metástasis [108-110]. La evidencia disponible es cada vez más sólida y soporta el uso de la combinación de la RF con la infusión local de partículas de hidrogel cargadas con sustancias quimioterápicas en aquellas lesiones de tamaño entre 3 y 5 cm.

El uso combinado de estas técnicas permitiría evadir los mecanismos de limitación de la efectividad de la RF gracias a varios factores que estarán determinados por el orden de realización de las técnicas. En los casos en los que

la RF se realice posteriormente a la quimioembolización, esta se beneficiará de la disminución o anulación del flujo vascular dificultando así el robo de calor. Si por el contrario se opta por la administración de las esferas cargadas tras la RF, la ventaja fundamental que encontraríamos es que aquellas zonas sin necrosis coagulativa y con daño subletal podrían ser tratadas mediante esta forma de administrar la quimioterapia que además aporta la gran ventaja de permitir obtener grandes concentraciones de drogas quimioterápicas en la zona deseada con mínima exposición sistémica.

En el caso del pulmón, además, otra de las ventajas obtenidas mediante el uso combinado de RF y quimioembolización sería la posibilidad de aplicar protocolos en los que se administre una mayor energía al producirse un infarto pulmonar que haría el algoritmo de tratamiento más similar al de un órgano sólido como el hígado [111].

### **8.5.3. RF asociada a radioterapia**

El uso conjunto de la RF junto con la radioterapia convencional, estereotáctica o por braquiterapia en el tratamiento de neoplasias pulmonares puede, al igual que las otras combinaciones, aumentar la efectividad en el control local de la enfermedad aprovechando la sinergia entre ambos tratamientos [112-115].

La RF es más efectiva en el tratamiento del centro de las lesiones y la RT en la periferia. Además, la RF actúa como radiosensibilizador de manera que aumenta la eficacia de la RT pudiendo incluso disminuir la necesidad de tratamientos y como en casos anteriores aumentando la calidad de vida del paciente y reduciendo los costes [19,107]. Otras posibles aplicaciones conjuntas podrían

implicar el tratamiento de las lesiones intranparenquimatosas mediante RF y de aquellas lesiones centrales o mediastínicas mediante la RT, lo cual está siendo evaluado en varios ensayos clínicos (131,132).

#### **8.5.4. RF asociada a cirugía**

La RF puede usarse conjuntamente con la cirugía, al igual que con la RT, con la intención de aumentar la supervivencia de los pacientes con diversos tipos de neoplasias pulmonares [116]. En aquellos pacientes con lesiones pulmonares múltiples por enfermedad metastásica es posible el uso de ambas técnicas para reducir la cantidad de parénquima reseca, reservando la RF para aquellas lesiones difíciles de localizar para el cirujano por su tamaño o profundidad y reseca aquellas que requieran menos eliminación de parénquima sano o de mayor tamaño. De la misma forma, en aquellas patologías en las que se esperan recidivas frecuentes, como en las metástasis de sarcomas, la RF ofrece una buena opción en aquellas lesiones que por sus características puedan ser tratadas con éxito mediante esta técnica [9].

#### **8.6. RF como tratamiento de los carcinomas broncoalveolares de pulmón.**

El adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente de cáncer de numerosos países [117]. El principal problema de la división de éstos es, como puede apreciarse en la clasificación de los cánceres de pulmón de células no pequeñas del NCI, su gran heterogeneidad y la diversidad de subtipos

histológicos. Uno de los subtipos de adenocarcinomas son los carcinomas broncoalveolares.

En 1995 el Masayuki Noguchi elaboró la primera clasificación de los focos de carcinomas broncoalveolares menores de 2 cm dividiéndolos en 6 tipos según el patrón de crecimiento que presentaran[118]:

*A: Carcinoma broncoalveolar localizado*, caracterizado por un crecimiento reemplazado de células alveolares epiteliales lineales con estroma relativamente fino.

*B: Carcinoma broncoalveolar localizado con focos de colapso de estructura alveolar*, con focos fibróticos debidos al colapso alveolar.

*C: Carcinoma broncoalveolar localizado con focos de proliferación fibroblástica activa*, el más frecuente de todos.

*D: Adenocarcinoma pobremente diferenciado*, (crecimiento compresivo y destructivo).

*E: Adenocarcinoma tubular*, (crecimiento compresivo y destructivo).

*F: Adenocarcinoma papilar*, (crecimiento compresivo y destructivo).

Para aquellos carcinomas broncoalveolares puros (Noguchi A, B y C) de un tamaño inferior a 2 cm, la resección sublobar ofrece resultados curativos sin necesidad de disección ganglionar (grado de recomendación B) [119]. Además estos tumores presentan una importante resistencia al tratamiento mediante radioterapia que, a pesar de que parece obtener un discreto aumento de supervivencia en alguna serie retrospectiva, presenta una tasa de fallo en el control local cercana al 40% [120].

Dados estos hechos y la demostrada eficacia de la RF en lesiones de tamaño inferior a los 2 cm, estos pacientes podrían beneficiarse de esta terapia mínimamente invasiva. Es cierto que la cirugía es, en estos casos a día de hoy, imprescindible para estatificar realmente estos tumores y clasificarlos como Noguchi A, B o C, pero en aquellos casos en los que el paciente no sea operable, la opción de la RF asociada a biopsia parece ser una muy buena alternativa para ellos.

## 9. Conclusiones

- La termocoagulación mediante RF de los tumores pulmonares es una técnica segura y efectiva.
- La tasa media de supervivencia de los pacientes con tumores pulmonares primarios y metastáticostratados mediante termocoagulación por radiofrecuencia a 1, 2, 3 y 4 años fue del 88,1%, 65,9%, 49,4% y el 40,5% (respectivamente). Su supervivencia media fue de 33 meses, IC 95% 22–44 meses con una tasa de supervivencia.
- La cirugía ofrece una ventaja importante de supervivencia a los pacientes en estadios precoces en comparación con la RF aunque los grupos de pacientes tratados con una u otra técnica son significativamente diferentes en cuanto a la existencia de comorbilidad. En comparación con la radioterapia convencional, la RF ofrece los resultados de supervivencia global más elevados de las dos.

- Los resultados de la RF justifican que sea considerada la terapia de elección en el tratamiento del cáncer de pulmón en el caso de las recidivas tras la radioterapia o la cirugía.
- La RF representa un método complementario a RT y cirugía, pudiendo ser usada conjuntamente con ellas en el manejo multidisciplinar del cáncer de pulmón.
- En el caso de las metástasis de origen colorrectal consigue una supervivencia similar a la de técnicas más agresivas como la cirugía.
- La tasa de complicaciones mayores de la RF de pulmón es del 6% en nuestro estudio, inferior a la de la cirugía y la radioterapia convencional. La complicación más frecuente es el neumotórax, que aparece aproximadamente en la mitad de los casos.
- La RF permite reducir la estancia hospitalaria de los pacientes con tumores pulmonares en comparación con la cirugía.
- La RF de pulmón de nódulos bilaterales es posible en pacientes seleccionados.
- Dada la limitación de la técnica por ser un tratamiento local, es de gran importancia valorar extensión de la enfermedad de forma exhaustiva. Las lesiones pulmonares tratadas mediante RF presentan una evolución radiológica hacia la conformación de nódulos, cavitaciones, atelectasias o fibrosis.
- Son necesarios estudios aleatorizados en fase III que comparen la cirugía, la radioterapia estereotáctica y la RF.

## 10. Bibliografía

1. Génova-Maleras R, Catalá-López F, de Larrea-Baz NF, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C. The burden of premature mortality in Spain using standard expected years of life lost: a population-based study. *BMC Public Health*. 2011 Oct 11;11:787.
2. Sanz-Granda A, Hidalgo A, Del Llano JE, Rovira J. Analysis of economic evaluations of pharmacological cancer treatments in Spain between 1990 and 2010. *Clin Transl Oncol*. 2012 Nov 21.
3. Lister J, Stanisic S, Kaier K, Hagist C, Gulyaev D, Walzer S. Societal savings in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab-based versus non-bevacizumab-based treatments in France, Germany, Italy, and Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:299-305.
4. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) Edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007 Aug;2(8):694-705.
5. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995 Oct 7;311(7010):899-909.
6. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am*. 2012 Sep;50(5):863-76.
7. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007. Jan;45(1):21-43.
8. Higaki F, Okumura Y, Sato S, Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Akaki S, Tsuda T, Kanazawa S. Preliminary retrospective investigation of FDG-PET/CT timing in follow-up of ablated lung tumor. *Ann Nucl Med*. 2008 Apr;22(3):157-63.
9. Palussière J, Italiano A, Descat E, Ferron S, Cornélis F, Avril A, Brouste V, Bui BN. Sarcoma lung metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: results from 29 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011.

Dec;18(13):3771-7.

10. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, Mayo-Smith WW. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):268-75.
11. de Baère T, Palussière J, Aupèrin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, Dromain C, Ravaud A, Tebboune N, Boige V, Malka D, Lafont C, Ducreux M. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology*. 2006 Aug;240(2):587-96.
12. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*. 2008 Jul;9(7):621-8. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70155-4.
13. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after Radiofrequency Ablation in 122 Patients with Inoperable Colorectal Lung Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Oct 17.
14. von Meyenfeldt EM, Wouters MW, Fat NL, Prevoo W, Burgers SA, van Sandick JW, Klomp HM. Local treatment of pulmonary metastases: from open resection to minimally invasive approach? Less morbidity, comparable local control. *Surg Endosc*. 2012 Aug;26(8):2312-21.
15. Vossen JA, Buijs M, Kamel IR. Assessment of tumor response on MR imaging alter locoregional therapy. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2006 Sep;9(3):125-32.
16. Ahmed M, Brace CL, Lee FT Jr, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. 2011 Feb;258(2):351-69.
17. Gananadha S, Morris DL . Saline infusión markedly reduces impedance and improves efficiency of pulmonary radiofrequency ablation . *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004 ;27(4):361–365 .77.
18. Solazzo SA, Liu Z, Lobo SM, et al . Radiofrequency ablation: importance of background tissue electrical conductivity—an agar phantom and computer modeling study. *Radiology* 2005;236(2):495–502 .
19. Gómez FM, Palussière J, Santos E, Tourdias T, Cornélis F, Sáiz V, Montes H, Eker O. Radiofrequency thermocoagulation of lung tumours. Where we are, where we are headed. *Clin Transl Oncol*. 2009 Jan;11(1):28-34.

20. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, et al: Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1992;85;1318-1328.
21. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, et al: Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Eng J Med* 1991;324:1605-1611.
22. Trivedi SJ, Lim TW, Barry MA, Byth K, Ross DL, Thiagalingam A, Kovoor P. Clinical evaluation of a new technique to monitor return electrode skin temperature during radiofrequency ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Nov 21.
23. Koda M, Tokunaga S, Matono T, Sugihara T, Nagahara T, Murawaki Y. Comparison between different thickness umbrella-shaped expandable radiofrequency electrodes (SuperSlim and CoAccess): Experimental and clinical study. *Exp Ther Med*. 2011 Nov;2(6):1215-1220.
24. Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery*. 2002 Oct;132(4):605-11
25. Steinke K, Haghghi KS, Wulf S, Morris DL. Effect of vessel diameter on the creation of ovine lung radiofrequency lesions in vivo: preliminary results. *J Surg Res*. 2005 Mar;124(1):85-91.
26. Oshima F, Yamakado K, Akeboshi M, Takaki H, Nakatsuka A, Makita M, Takeda K. Lung radiofrequency ablation with and without bronchial occlusion: experimental study in porcine lungs. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Dec;15(12):1451-6.
27. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg*. 1998 Apr;227(4):559-65.
28. Nakasone Y, Ikeda O, Kawanaka K, Yokoyama K, Yamashita Y. Radiofrequency ablation in a porcine kidney model: effect of occlusion of the arterial blood supply on ablation temperature, coagulation diameter, and histology. *Acta Radiol*. 2012 Oct 1;53(8):852-6.
29. Ahmed M, Moussa M, Goldberg SN. Synergy in cancer treatment between liposomal chemotherapeutics and thermal ablation. *Chem Phys Lipids*. 2012 May;165(4):424-37.
30. Kuroki M, Nakada H, Yamashita A, Sawaguchi A, Uchino N, Sato S, Asanuma T, Asada Y, Tamura S. Loss of cellular viability in areas of ground-glass opacity on computed tomography images immediately after pulmonary radiofrequency ablation in rabbits. *Jpn J Radiol*. 2012

May;30(4):323-30

31. Tomos P, Felekouras E, Poupalou A, Kontos M, Pappa P, Kavatzas N, Pavlopoulos D, Kostakis A, Papalois A, Tsigris C. Video-assisted lung resection using radiofrequency ablation in a porcine model. *J Surg Res.* 2009 Jun 15;154(2):279-83.
32. Phromratanapongse P, Seegenschmiedt MH, Karlsson UL, Brady LW, Sauer R, Herbst M, Fietkau R. Initial results of phase I/II interstitial thermoradiotherapy for primary advanced and local recurrent tumors. *Am J Clin Oncol.* 1990 Jun;13(3):259-68.
33. Leber B, Mayrhauser U, Leopold B, Koestenbauer S, Tscheliessnigg K, Stadlbauer V, Stiegler P. Impact of temperature on cell death in a cell-culture model of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2012 Mar;32(3):915-21.
34. Zervas NT, Kuwayama A. Pathological characteristics of experimental thermal lesions. Comparison of induction heating and radiofrequency electrocoagulation. *J Neurosurg.* 1972 Oct;37(4):418-22.
35. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol.* 1996 Mar;3(3):212-8.
36. Mertyna P, Hines-Peralta A, Liu Z, Halpern E, Goldberg W, Goldberg SN. Radiofrequency Ablation: Variability in Heat Sensitivity in Tumors and Tissues. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:647-654.
37. Mertyna P, Dewhirst MW, Halpern E, Goldberg W, Goldberg SN. Radiofrequency ablation: The effect of distance and baseline temperature on thermal dose required for coagulation. *Int J Hyperthermia.* 2008;4:1-10.
38. Kaminski JM, Shinohara E, Summers JB, Niermann KJ, Morimoto A, Brousal J. The controversial abscopal effect. *Cancer Treat Rev* 2005;31(3):159-172.
39. Mizukoshi E, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Ueda T, Arihara F, Kagaya T, Yamashita T, Fushimi K, Kaneko S. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2012 Nov 23.
40. Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T,

- Nakatsura T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol*. 2012 Jan;40(1):63-70.
41. Fietta AM, Morosini M, Passadore I, Cascina A, Draghi P, Dore R, Rossi S, Pozzi E, Meloni F. Systemic inflammatory response and downmodulation of peripheral CD25+Foxp3+ T-regulatory cells in patients undergoing radiofrequency thermal ablation for lung cancer. *Hum Immunol*. 2009 Jul;70(7):477-86.
42. Dromi SA, Walsh MP, Herby S, Traughber B, Xie J, Sharma KV, Sekhar KP, Luk A, Liewehr DJ, Dreher MR, Fry TJ, Wood BJ. Radiofrequency ablation induces antigen-presenting cell infiltration and amplification of weak tumor-induced immunity. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):58-66.
43. Saito K, Araki K, Reddy N, Guang W, O'Malley BW Jr, Li D. Enhanced local dendritic cell activity and tumor-specific immunoresponse in combined radiofrequency ablation and interleukin-2 for the treatment of human head and neck cancer in a murine orthotopic model. *Head Neck*. 2011 Mar;33(3):359-67.
44. Johnston B, Novales E. Clinical effect of Coley's toxin: a seven-year study. *Cancer Chemother Repm* 1962, 21:43-68
45. Rao P, Escudier B, de Baere T. Spontaneous regression of multiple pulmonary metastases after radiofrequency ablation of a single metastasis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Apr;34(2):424-30.
46. Kim H, Park BK, Kim CK. Spontaneous regression of pulmonary and adrenal metastases following percutaneous radiofrequency ablation of a recurrent renal cell carcinoma. *Korean J Radiol*. 2008 Sep-Oct;9(5):470-2.
47. Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a common practice based on weak evidence. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007 Nov;89(8):744-8.
48. Treasure T, Internullo E, Utlely M. Resection of pulmonary metastases: a growth industry. *Cancer Imaging*. 2008 Apr 22;8:121-4.
49. Internullo E, Cassivi SD, Van RD et al (2008) Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 3:1257-1266
50. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A et al (2009) Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 96:1058-1065

51. The International Registry of Lung Metastases (1997) Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:37–49
52. McCormack PM, Ginsberg RJ (1998) Current management of colorectal metastases to lung. *Chest Surg Clin N Am* 8:119–126.
53. Rusch VW (2002) Surgical techniques for pulmonary metastasectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 14:4–9
54. Gillams A. Lung tumour ablation - where are we now? *Cancer Imaging*. 2008 Apr 22;8:116-7.
55. Tada A, Hiraki T, Iguchi T, Gobara H, Mimura H, Toyooka S, Kiura K, Tsuda T, Mitsuhashi T, Kanazawa S. Influence of radiofrequency ablation of lung cancer on pulmonary function. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Aug;35(4):860-7.
56. Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, Möller H, Utley M. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open*. 2012 Oct 8;2(5).
57. Treasure T, Fallowfield L, Lees B, Farewell V. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *Thorax*. 2012 Feb;67(2):185-7.
58. García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. Pulmonary metastasectomy in breast cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Jun;5(6 Suppl 2):S170-1.
59. Kawashima A, Nakayama M, Oka D, Sato M, Hatano K, Mukai M, Nagahara A, Nakai Y, Takayama H, Inoue M, Shiono H, Nishimura K, Okumura M, Nonomura N. Pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: a single-institution experience. *Int J Clin Oncol*. 2011 Dec;16(6):660-5.
60. Renaud S, Falcoz PE, Olland A, Massard G. Is radiofrequency ablation or stereotactic ablative radiotherapy the best treatment for radically treatable primary lung cancer unfit for surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Jan;16(1):68-73.
61. Piegay F, Girard N, Mornex JF. Stereotactic radiotherapy and radiofrequency ablation for early-stage lung cancer. *Bull Cancer*. 2012 Nov 1;99(11):1077-1081.
62. Crabtree T, Puri V, Timmerman R, Fernando H, Bradley J, Decker PA, Paulus R, Meyers B. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: Comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection

- (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Nov 19.
63. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, Handy J Jr, Schuchert M, Fernando H, Loo B, Lanuti M, de Hoyos A, Detterbeck F, Pennathur A, Howington J, Landreneau R, Silvestri G. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for Evaluation and Management for High-Risk Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Chest.* 2012 Dec;142(6):1620-35.
64. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Aug;15(2):258-65.
65. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J.* 1998 Jan;11(1):198-212.
66. Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, Hase S, Iguchi T, Fujiwara H, Date H, Kanazawa S. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer.* 2006 Dec 15; 107(12):2873-80
67. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, Oyama Y, Hamamoto S, Toyoshima M, Nakamura K, Miki Y. Determinants of local progression after computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation for unresectable lung tumors: 9-year experience in a single institution. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010 Aug;33(4):787-93.
68. Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Nishimura T. Pneumothorax as a complication of percutaneous radiofrequency ablation for lung neoplasms. *J Vasc Interv Radiol.* 2006 Oct;17(10):1625-9.
69. Steinke K, Sewell PE, Dupuy D, Lencioni R, Helmberger T, Kee ST, Jacob AL, Glenn DW, King J, Morris DL. Pulmonary radiofrequency ablation--an international study survey. *Anticancer Res.* 2004 Jan-Feb;24(1):339-43.
70. Nour-Eldin NE, Naguib NN, Mack M, Abskharon JE, Vogl TJ. Pulmonary hemorrhage complicating radiofrequency ablation, from mild hemoptysis to life-threatening pattern. *Eur Radiol.* 2011 Jan;21(1):197-204.
71. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, Oyama Y, Toyoshima M, Nakamura K, Inoue Y. Frequency and risk factors of various complications after computed tomography-guided radiofrequency ablation of lung tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008 Jan-Feb;31(1):122-30

72. Tun K, Cemil B, Gurcay AG, et al (2009) Ultrastructural evaluation of pulsed radiofrequency and conventional radiofrequency lesions in rat sciatic nerve. *Surg Neurol* 72:496-500
73. Thornton RH, et al. Phrenic nerve injury resulting from percutaneous ablation of lung malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Aug;191(2):565-8.
74. Palussière J, et al Stellate Ganglion Injury After Percutaneous Radiofrequency Ablation of a Lung Tumor. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010 Dec 10
75. Hiraki T, et al. Brachial nerve injury caused by percutaneous radiofrequency ablation of apical lung cancer: a report of four cases. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 Jul;21(7):1129-33.
76. Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jun;15(6):1765-74
77. White DC, D'Amico TA. Radiofrequency ablation for primary lung cancer and pulmonary metastases. *Clin Lung Cancer.* 2008 Jan;9(1):16-23.
78. Nomura M, Yamakado K, Nomoto Y, Nakatsuka A, Ii N, Takaki H, Yamashita Y, Takeda K. Complications after lung radiofrequency ablation: risk factors for lung inflammation. *Br J Radiol.* 2008 Mar;81(963):244-9.
79. Reilly C, Sato KT. Pulmonary radiofrequency ablation complicated by acute respiratory distress syndrome. *Semin Intervent Radiol.* 2011 Jun;28(2):162-6.
80. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, Nakatsuka A. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Oct;197(4):W576-80.
81. Palussière J, Marcet B, Descat E, Deschamps F, Rao P, Ravaud A, Brouste V, de Baère T. Lung tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Oct;34(5):989-97.
82. Steinke K, King J, Glenn D, Morris DL. Radiologic appearance and complications of percutaneous computed tomography-guided radiofrequency-ablated pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2003 Sep-Oct;27(5):750-7
83. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK, Ball DL. Positron emission tomography is superior to computed

- tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1285-92.
84. Kang S, Luo R, Liao W, Wu H, Zhang X, Meng Y. Single group study to evaluate the feasibility and complications of radiofrequency ablation and usefulness of post treatment position emission tomography in lung tumours. *World J Surg Oncol*. 2004 Sep 6;2:30
85. Paudyal B, Oriuchi N, Paudyal P, Tsushima Y, Iida Y, Higuchi T, Hanaoka H, Miyakubo M, Takano A, Ishikita T, Endo K. Early diagnosis of recurrent hepatocellular carcinoma with 18F-FDG PET after radiofrequency ablation therapy. *Oncol Rep*. 2007 Dec;18(6):1469-73.
86. Abtin FG, Eradat J, Gutierrez AJ, Lee C, Fishbein MC, Suh RD. Radiofrequency ablation of lung tumors: imaging features of the postablation zone. *Radiographics*. 2012 Jul-Aug;32(4):947-69.
87. Travaini LL, Trifirò G, Ravasi L, Monfardini L, Della Vigna P, Bonomo G,
88. Chiappa A, Mallia A, Ferrari M, Orsi F, Paganelli G. Role of [18F]FDG-PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jul;35(7):1316-22.
89. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, Hamamoto S, Nakamura K, Inoue Y. Assessment of early treatment response after CT-guided radiofrequency ablation of unresectable lung tumours by diffusion-weighted MRI: a pilot study. *Br J Radiol*. 2009 Dec;82(984):989-94.
90. Oyama Y, Nakamura K, Matsuoka T, Toyoshima M, Yamamoto A, Okuma T, Ikura Y, Ueda M, Inoue Y. Radiofrequency ablated lesion in the normal porcine lung: long-term follow-up with MRI and pathology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005 May-Jun;28(3):346-53.
91. Gadaleta CD, Solbiati L, Mattioli V, Rubini G, Fazio V, Goffredo V, Vinciarelli G, Gadaleta-Caldarola G, Canniello E, Armenise F, D'Aluisio L, Gaudiano A, Ranieri G, Goldberg SN. Unresectable Lung Malignancy: Combination Therapy with Segmental Pulmonary Arterial Chemoembolization with Drug-eluting Microspheres and Radiofrequency Ablation in 17 Patients. *Radiology*. 2012 Dec 18.
92. Thaker AA, Razjouyan F, Woods DL, Haemmerich D, Sekhar K, Wood BJ, Dreher MR. Combination therapy of radiofrequency ablation and bevacizumab monitored with power Doppler ultrasound in a murine model of hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(8):766-75.

93. Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, Ready N, Ng T, Donat W, Mayo-Smith WW. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2006 Mar;129(3):738-45.
94. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Sano Y, Fujiwara H, Date H, Kanazawa S. Repeat radiofrequency ablation for local progression of lung tumors: does it have a role in local tumor control? *J Vasc Interv Radiol*. 2008 May;19(5):706-11.
95. Zagoria RJ, Traver MA, Werle DM, Perini M, Hayasaka S, Clark PE. Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Aug;189(2):429-36
96. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Marteau V, Lasser P, Roche A. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Dec;175(6):1619-25.
97. Johnston MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983 Apr;85(4):516-22
98. Warwick R, Page R. Resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S59-63.
99. Pouliquen C, Kabbani Y, Saignac P, Gékière JP, Palussière J. Radiofrequency ablation of lung tumours with the patient under thoracic epidural anaesthesia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Feb;34,Suppl 2:S178-81.
100. VanSonnenberg E, Shankar S, Morrison PR, Nair RT, Silverman SG, Jaklitsch MT, Liu F, Cheung L, Tuncali K, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Radiofrequency ablation of thoracic lesions: part 2, initial clinical experience--technical and multidisciplinary considerations in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Feb;184(2):381-90.
101. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence alter hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):158-71.
102. Lai R, Peng Z, Chen D, Wang X, Xing W, Zeng W, Chen M. The effects of anesthetic technique on cancer recurrence in percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma. *Anesth Analg*. 2012 Feb;114(2):290-6.
103. de Baere T, Robinson JM, Rao P, Teriitehau C, Deschamps F.

- Radiofrequency ablation of lung metastases close to large vessels during vascular occlusion: preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2011 Jun;22(6):749-54.
104. Hinshaw JL, Sampson L, Lee FT Jr, Laeseke PF, Brace CL. Does selective intubation increase ablation zone size during pulmonary cryoablation? *J Vasc Interv Radiol.* 2008 Oct;19(10):1497-501 2008 Jul 26.
105. Elliott BA, Curry TB, Atwell TD, Brown MJ, Rose SH. Lung isolation, one-lung ventilation, and continuous positive airway pressure with air for radiofrequency ablation of neoplastic pulmonary lesions. *Anesth Analg.* 2006 Aug;103(2):463-4
106. Ahmed M, Goldberg SN. Combination radiofrequency thermal ablation and adjuvant IV liposomal doxorubicin increases tissue coagulation and intratumoural drug accumulation. *Int J Hyperthermia.* 2004 Nov;20(7):781-802.
107. Horkan C, Dalal K, Coderre JA, Kiger JL, Dupuy DE, Signoretti S, Halpern EF, Goldberg SN. Reduced tumor growth with combined radiofrequency ablation and radiation therapy in a rat breast tumor model. *Radiology.* 2005 Apr;235(1):81-8.
108. Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology.* 2013 Feb;266(2):407-30.
109. Peng ZW, Chen MS. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2013;84 Suppl 1:40-3
110. Fujimori M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Yamanaka T, Hasegawa T, Shiraki K, Takei Y, Sakuma H, Yamakado K. Survival with up to 10-year Follow-up after Combination Therapy of Chemoembolization and Radiofrequency Ablation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Single-Center Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Feb 18.
111. Gadaleta CD, Solbiati L, Mattioli V, Rubini G, Fazio V, Goffredo V, Vinciarelli G, Gadaleta-Caldarola G, Canniello E, Armenise F, D'Aluisio L, Gaudiano A, Ranieri G, Goldberg SN. Unresectable Lung Malignancy: Combination Therapy with Segmental Pulmonary Arterial Chemoembolization with Drug-eluting Microspheres and Radiofrequency Ablation in 17 Patients. *Radiology.* 2012 Dec 18.
112. Crabtree T, Puri V, Timmerman R, Fernando H, Bradley J, Decker PA, Paulus R, Putnum JB Jr, Dupuy DE, Meyers B. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar

- resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Mar;145(3):692-9.
113. Piegay F, Girard N, Mornex JF. [Stereotactic radiotherapy and radiofrequency ablation for early-stage lung cancer]. *Bull Cancer*. 2012 Nov;99(11):1077-81.
114. Jain SK, Dupuy DE, Cardarelli GA, Zheng Z, DiPetrillo TA. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary malignancies: combined treatment with brachytherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Sep;181(3):711-5.
115. Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, Ready N, Ng T, Donat W, Mayo-Smith WW. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2006 Mar;129(3):738-45.
116. Sano Y, Kanazawa S, Mimura H, Gobara H, Hiraki T, Fujiwara H, Yamane M, Toyooka S, Oto T, Date H. A novel strategy for treatment of metastatic pulmonary tumors: radiofrequency ablation in conjunction with surgery. *J Thorac Oncol*. 2008 Mar;3(3):283-8.
117. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:29S-55S
118. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, Shimosato Y. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995 Jun 15;75(12):2844-52.
119. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J*. 2009 Feb;33(2):426-35.
120. Urban D, Mishra M, Onn A, Dicker AP, Symon Z, Pfeffer MR, Lawrence YR. Radiotherapy improves survival in unresected stage I-III bronchoalveolar carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov;84(3):780-5.
121. Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):e767-74.
122. Alexander ES, Machan JT, Ng T, Breen LD, Dipetrillo TA, Dupuy DE. Cost and effectiveness of radiofrequency ablation versus limited surgical resection for stage I non-small-cell lung cancer in elderly patients: is less more? *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Apr;24(4):476-82.
123. Manser R, Wright G, Hart D, et al.: Surgery for early stage non-small cell

- lung cancer. Cochrane Database Syst Rev (1): CD004699, 2005.
124. Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, Mentha G, Roth A, Perneger T, Ris HB, Gervaz P. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg.* 2012 Feb;36(2):386-91.
125. Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, Mentha G, Roth A, Perneger T, Ris HB, Gervaz P. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg.* 2012 Feb;36(2):386-91.
126. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2005 Jul;48(1):77-81
127. Assouad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *Ann Thorac Surg.* 2007 Oct;84(4):1114-20.
128. Marulli G, Sartori F, Bassi PF, dal Moro F, Gino Favaretto A, Rea F. Long-term results of surgical management of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Dec;54(8):544-7.
129. Iter S, Grabellus F, Bauer S, Schuler M, Eberhardt W, T√dtsch M, Stamatis G. Growth patterns of lung metastases from sarcoma: prognostic and surgical implications from histology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Oct;15(4):612-7.
130. Palussière J, Gómez FM, Cannella M, Ferron S, Descat E, Fonck M, Brouste V, Avril A. Single-session radiofrequency ablation of bilateral lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Aug;35(4):852-9.
131. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01051037>
132. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499447>

## 11. Anexos