

Electroporación irreversible en el tratamiento de cáncer de hígado y páncreas

Irreversible electroporation for the treatment of liver and pancreatic cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Electroporación irreversible en el tratamiento de cáncer de hígado y páncreas

Irreversible electroporation for the
treatment of liver and pancreatic cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

Electroporación irreversible en el tratamiento del cáncer de páncreas e hígado — Maruxa Zapata Ca-chafeiro, Leonor Varela Lema, Eva Fuchs, María José Faraldo Vallés — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.

1 archivo pdf — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-20-013-3

Depósito Legal: C 2449-2019

1. Cáncer de hígado. 2. Cáncer de páncreas. 3. Electroporación. I. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, Avalia-t II. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Dirección: María José Faraldo Vallés

Autoría: Maruxa Zapata Cachafeiro, Leonor Varela Lema, Eva Fuchs y María José Faraldo Vallés

Traducción: María Blanca Fernández Piñeiro. Francalingua tradutores e intérpretes.

Documentalista: Beatriz Casal Acción y Teresa Mejuto Marti.

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t**, unidad dependiente de la **Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Para citar este informe: Zapata Cachafeiro M, Varela Lema L, Fuchs E, Faraldo Vallés MJ. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2019.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2019

Edita: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS),

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

NIPO: 133-20-013-3

Depósito legal: C 2449-2019

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Electroporación irreversible en el tratamiento de cáncer de hígado y páncreas

Irreversible electroporation for the treatment of liver and pancreatic cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

Resumen	9
Summary	13
Lista de abreviaturas	17
Lista de tablas	21
Lista de figuras	21
Justificación	23
1 Introducción	25
1.1 Descripción de las características técnicas de la tecnología	25
1.2 Problema de salud	34
1.2.1 Descripción general de la enfermedad	34
1.2.2 Efectos de la enfermedad	36
1.2.3 Manejo clínico actual de la enfermedad	37
1.2.4 Población diana	49
2 Alcance y objetivos	51
3 Metodología	55
3.1 Búsqueda	55
3.2 Selección de los estudios	57
3.3 Extracción de datos y análisis	58
3.4 Valoración de la calidad	60
3.5 Participación del paciente	60
3.6 Descripción de la evidencia utilizada	61

4 Resultados	65
4.1 Efectividad	65
4.1.1 Mortalidad	77
4.1.2 Morbilidad	79
4.1.3 Calidad de vida relacionada con la salud	81
4.1.4 Satisfacción	83
4.2 Seguridad	83
4.2.1 Seguridad del paciente	84
4.3 Potenciales aspectos éticos, organizativos, sociales y del paciente, y legales	94
4.4 Participación del paciente	94
4.4.1 Opiniones de los pacientes	95
5 Discusión	97
5.1 Limitaciones de este informe	101
5.2 Calidad de la evidencia	101
5.3 Aplicabilidad	102
5.4 Estudios en marcha	102
6 Conclusiones	103
7 Bibliografía	105
8 Anexos	115
8.1 Bases de datos y estrategia de búsqueda para estudios primarios	115
8.2 Estrategia de búsqueda para ensayos en marcha	119
8.3 Nivel de calidad	123

Resumen

Introducción: la electroporación irreversible (IRE) es una técnica no térmica de ablación de tejidos que permite la destrucción celular por medio de una serie de pulsos eléctricos cortos y de alto voltaje. La ausencia de un efecto térmico hace que pueda ser efectiva en la ablación de tumores en las proximidades de los vasos sanguíneos principales, estructuras nerviosas y, en el caso del hígado, de los conductos biliares.

Objetivos: analizar la seguridad, efectividad, así como las consideraciones de implementación, aspectos económicos, organizacionales, sociales, éticos o legales derivados del uso de la IRE para el tratamiento de cáncer de páncreas e hígado.

Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica hasta enero de 2019, en las principales bases de datos médicas, incluyendo Medline, Embase, *Centre for Research and Dissemination (CRD)*, Web of Science, entre otras. La selección de los artículos se realizó atendiendo a unos criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos. Los datos relevantes fueron recogidos en tablas de evidencia y se realizó una síntesis de evidencia mediante el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, sistema de graduación de la fuerza de las recomendaciones y evaluación de la calidad de la evidencia). Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios se utilizaron herramientas específicas según el tipo de estudio. La calidad de la evidencia se valoró mediante el sistema GRADE. Tanto la selección de estudios, como la extracción de datos y valoración de la evidencia fue realizada por dos investigadores de forma independiente.

Resultados: se seleccionaron 15 estudios, siendo ocho de ellos de cáncer de páncreas, y siete de cáncer de hígado. No se encontraron ensayos controlados aleatorizados.

Uno de los estudios incluidos para cáncer de páncreas comparaba sus resultados con un grupo control, realizando un emparejamiento por puntaje de propensión. Un total de 21 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado fueron tratados con IRE y comparados con 32 pacientes que se sometieron a algún tipo de cirugía no curativa. El resto de series de casos incluyeron un total de 226 pacientes tratados con IRE. Según el estudio comparativo, la mediana de supervivencia de los pacientes después de la IRE fue de 10,03 meses, en comparación con 9,3 meses en el grupo control,

pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La mediana de supervivencia observada después de la IRE osciló entre 4,3 y 12 meses, en cuatro de las series de casos incluidas. Uno de los estudios obtuvo una supervivencia de 22,6 meses. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico varió de 12,5 a 17,5 meses. En relación a la seguridad, no se registraron muertes durante el procedimiento. En total, 44 de los 226 pacientes tratados (19,5 %) experimentaron eventos adversos graves, aunque al menos 16 no se consideraron relacionados con el procedimiento. La mortalidad general relacionada con el procedimiento fue del 1,6 % (4/247 pacientes) entre todos los estudios. La frecuencia de las complicaciones de grado III-IV relacionadas con el procedimiento de IRE fue de 10,6 % (rango 0 % a 44 %).

Para el cáncer de hígado, se incluyeron siete series de casos, con un total de 151 pacientes tratados con IRE. La media de supervivencia sólo estaba disponible en un estudio, siendo 37,92 meses (IC del 95 %: 30,28-45,57). Con respecto a la seguridad, ninguno de los estudios informó de muertes durante la intervención. La frecuencia de eventos adversos graves fue de 8,70 % (12/138), variando esta frecuencia de 0 % a 28,6 % entre los estudios incluidos. Algunos eventos adversos importantes fueron hematotórax, hemoperitoneo, hemorragia y estenosis de la vena porta y del conducto biliar.

Discusión: la calidad de la evidencia es muy baja para ambas indicaciones. Hasta la fecha, no se han publicado ensayos controlados aleatorios y el único ensayo comparativo que se ha incluido para cáncer de páncreas tiene un pequeño tamaño muestral y compara la IRE con la cirugía no curativa sin tener en cuenta los tratamientos anteriores o concurrentes, como la quimioterapia. Las series de casos incluidas también tienen un pequeño tamaño muestral, un período de seguimiento corto y una población altamente seleccionada, que se había sometido previamente a diferentes tipos de tratamiento. Los datos para calcular la supervivencia, progresión libre de enfermedad y otras medidas como la calidad de vida no están disponibles en muchos de los ensayos, y esto constituye un impedimento importante para sacar cualquier conclusión con respecto al potencial de esta técnica para tratar estos tumores. Esto fue especialmente notable para el hígado, donde la mayoría de los ensayos sólo informaban de la recurrencia local durante el seguimiento. Entre otras deficiencias importantes cabe resaltar la falta de definiciones estandarizadas con respecto al éxito de la ablación, la clasificación poco clara de las complicaciones relacionadas con la IRE, y la diferente y posible infranotificación de algún tipo de evento adverso.

Conclusiones: la evidencia procedente de los estudios incluidos no es consistente con respecto a la efectividad de la IRE para lograr una ablación completa y tampoco es suficiente para establecer si la IRE sería efectiva para mejorar la supervivencia general de los pacientes con cáncer de páncreas y de hígado en comparación con el tratamiento estándar. En lo que respecta al cáncer de páncreas, sólo un ensayo no aleatorio de baja calidad cumplió con los criterios de elegibilidad y no encontró diferencias en la supervivencia global media a pesar de comparar IRE con la cirugía no curativa. Los datos con respecto a los tumores hepáticos son aún más limitados, ya que no se han identificado ensayos comparativos y sólo una de las series de casos proporcionó datos de supervivencia a largo plazo. Además, el resultado de supervivencia relacionado con la efectividad debería ser la supervivencia desde el diagnóstico y no después de IRE. Sin embargo, solo tres estudios proporcionaron este dato, con resultados entre 12,5-17,5 meses, que estaría en el rango de lo encontrado en los últimos ensayos de quimioterapia. Aunque estos datos deben interpretarse con cautela ante la falta de comparación directa. Tampoco hay evidencia suficiente para establecer si la IRE es más segura, o al menos tan segura, como el tratamiento estándar tanto en el tratamiento del cáncer de páncreas, como en el cáncer de hígado. Además, los estudios plantean algunas incertidumbres con respecto a la aparición de eventos adversos graves cuando la IRE se utiliza para el tratamiento de estos tumores.

Summary

Introduction: Irreversible electroporation (IRE) is a non-thermal ablative method that is based on the application of short high voltage and low frequency electric fields to create nanoscale pores, resulting in the permeabilization of the cell membrane. Due to the mostly non-thermal effect, it would allow the ablation of pancreatic and liver tumours that are localised close to major blood vessels or other sensitive's structures such as nerves or bile ducts, maintaining them intact.

Objectives: to analyse the safety, effectiveness, considerations for use, and the economic, organisational, social, ethical, or legal aspects arising in relation to the use of irreversible electroporation for the treatment of pancreatic and liver cancer.

Methods: A systematic literature search was conducted in the main medical databases, including Medline, Embase, Centre for Research and Dissemination (CRD), Web of Science up until January 2019. The selection of articles was made according to previously established inclusion/exclusion criteria. The main features and results of the studies that were included were summarised in evidence tables. A synthesis of the evidence was carried out using the GRADE system. In order to evaluate the bias risk of the studies, specific tools were used depending on the type of study. The quality of evidence was evaluated using the GRADE system. Study selection, data extraction and evaluation of evidence were performed independently by two members of the authoring team.

Results: The systematic literature search retrieved 15 observational studies that met eligibility criteria, eight for pancreatic cancer and seven for liver cancer. No randomized controlled trials were found.

One of the included studies for pancreatic cancer was a non-randomized controlled trial that included 21 patients receiving the intervention. The 32 patients of the control group received some type of non-curative surgery. The remaining seven prospective single-arm observational studies enrolled 226 patients treated with IRE. According to the only comparative study, the median overall survival of patients after IRE did not differ significantly between the treatment and the control group (10.03 versus 9.3 months; $p = 0.053$). The median survival after IRE, ranged from 4.3 to 12 months in four of the included single-arm trials. One study accounted for a survival of 22.6 months. The median overall survival after diagnosis varied from 12.5

months to 175 months. Regarding safety, none of the studies reported deaths during the intervention. In total, 44 out of 226 treated patients (19.5 %) experienced major adverse events although at least 16 were not considered procedure related by the authors. The overall procedure related mortality (grade V adverse events) was 1.6 % (4/247 patients) among all studies. The frequency of grade III or IV IRE-procedure related complications was 10.6 % (range 0 %-44 %).

For liver cancer, seven single arm studies were included, which enrolled 151 patients. The mean overall survival after IRE in the only study with data to calculate it was 37.92 months (95 % CI 30.28, 45.57). None of the studies reported intervention specific deaths (during the intervention). The frequency of major adverse events was 8.70 % (12/138), varying this frequency from 0 % to 28.6 % among included studies. Major adverse events were hemothorax, hemoperitoneum, hemorrhage and portal vein and bile duct stenosis.

Discussion: the quality of the evidence is very low for both indications. To date, no randomised controlled trials have been published and the only comparative trial that has been included for pancreatic cancer has a small sample size and compares IRE with non-curative surgery without adjusting for previous or concurrent treatments such as chemotherapy. The included case series also have a small sample size, a short follow-up period and a highly selected population, which had previously undergone different types of treatment. Data to calculate survival, disease-free progression and other outcomes such as quality of life are not available in many of the trials, and this is an impediment to draw any conclusions regarding the potential of this technique to treat these tumours. This was especially notable for the liver, where most trials only reported local recurrences. Other limitations are the lack of standardized definitions regarding the success of ablation, the unclear classification of IRE-related complications, and the different and possible underreporting of some type of adverse event.

Conclusions: the evidence from the included studies is not consistent regarding the effectiveness of IRE in achieving complete ablation, nor is it sufficient to establish whether IRE would be effective in improving the overall survival of patients with pancreatic and liver cancer compared to standard treatment. For pancreatic cancer, only one low quality non-randomised trial met the eligibility criteria and it found no difference in mean overall survival despite comparing IRE with non-curative surgery. Data regarding liver tumours are even more limited, as no comparative trials have been identified and only one of the single arms studies provided long-term survival data. In

addition, the survival outcome related to effectiveness should be survival from diagnosis rather than after IRE. However, only three studies provided this data, with results between 12.5-17.5 months, which would be in the range of those found in the latest chemotherapy trials. However, these data should be interpreted with caution in the absence of direct comparison.

The evidence is also insufficient to establish whether IRE is safer, or at least as safe, as the standard treatment for both pancreatic cancer and liver cancer. In addition, the studies raise some concerns regarding the occurrence of serious adverse events when IRE is used for the treatment of these tumours.

Lista de abreviaturas

- AJCC:** *American Joint Committee on Cancer* (Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer)
- AHC:** Arteria hepática común
- AMS:** Arteria mesentérica superior
- BCLC:** *Barcelona Clinic Liver Cancer*
- CE:** *Conformité Européenne* (Conformidad Europea)
- CRD:** *Centre for Research and Dissemination* (Centro para la investigación y diseminación)
- LAPC:** Cáncer de páncreas localmente avanzado
- CPRE:** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- CPRM:** Colangiopancreatografía por resonancia magnética
- CTCAE:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (criterios de terminología común para eventos adversos)
- DATECAN:** *Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in Cancer trials* (Definición de la evaluación del tiempo hasta el evento en ensayos sobre cancer)
- EA:** Eventos adversos
- EASL:** *European association for the study of the liver* (Asociación Europea para el Estudio del Hígado)
- ECG:** Electrocardiograma
- ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group* (Grupo Oncológico Cooperativo del Este)
- EORTC QLQ:** *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire* (Organización Europea para la investigación y Tratamiento del Cáncer-Cuestionario de Calidad de Vida)
- EQ-5D:** *EuroQol (European Quality of life) – 5 dimensions*
- ESMO:** *European Society for Medical Oncology* (Sociedad Europea de Oncología Médica)
- ESRC:** Economic and Social Research Council
- EUnetHTA:** *European Network for Health Technology Assessment* (Red Europea de Evaluación de la Tecnología Sanitaria)

FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*

FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos)

FDG: Fluorodesoxiglucosa

FOLFIRINOX: Oxaliplatino, leucovorina, irinotecán y 5-fluorouracilo

GEPAC: Grupo Español de Pacientes con Cáncer

GIN: *Guidelines International Network* (Red Internacional de Guías)

GMDN: *Global Medical Device Nomenclature* (Sistema Universal de Nomenclatura y Codificación de Dispositivos Médicos)

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (Sistema de graduación de la fuerza de las recomendaciones y evaluación de la calidad de la evidencia)

HCC: Carcinoma hepatocelular

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

ICD: *International Classification of Diseases* (Clasificación Internacional de Enfermedades)

ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform* (Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos)

IHE: *Institute of Health Economics* (Instituto de Economía de la Salud)

IRE: Electroporación irreversible

IQR: Rango intercuartílico

KCE: *Belgian Health Care Knowledge Centre* (Centro Belga de Conocimiento sobre Servicios Sanitarios)

KPS: *Karnofsky Performance Scale* (escala del estado funcional de Karnofsky)

MeSH: *Medical Subject Headings*

mRECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos)

MWA: *Microwave ablation* (Ablación por microondas)

NA: No aplicable

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network* (Red Nacional Comprensiva del Cáncer)

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica)

NR: No reportado

pANin: Neoplasia intraepitelial pancreática preinvasiva

PET: Tomografía por emisión de positrones funcional

PICO: Población-Intervención-Comparador-Resultados

QT: Quimioterapia

QRT: Quimioradioterapia

RFA: Ablación por radiofrecuencia

RFID: Identificador de radiofrecuencia

RMN: Resonancia magnética

ROBINS-I: *Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions* (Riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados - de intervenciones)

RT: Radioterapia

SBRT: Radioterapia corporal estereotáctica

SD: Desviación estándar

SERGAS: *Servizo Galego de Saúde de Galicia* (Servicio Gallego de Salud)

SIR: *Society of Interventional Radiology* (Sociedad de Radiología Intervencionista)

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Seguimiento

SLP: Supervivencia libre de progresión

TAC: Tomografía computarizada

TACE: Quimioembolización transarterial

TARE: Radioembolización Intraarterial

TC: Tronco celíaco

TTR: Tiempo hasta la recurrencia

UPN: *Universal product number* (numeración universal del producto)

US: Ultrasonografía

VCI: Vena cava inferior

VMS: Vena mesentérica superior

VP: Vena porta

Lista de tablas

Tabla 1	Características de la intervención	29
Tabla 2	Estadificación TNM del cáncer de páncreas	39
Tabla 3	Definición de resecabilidad según la guía NCCN.	41
Tabla 4	Estadificación TNM del cáncer de hígado	44
Tabla 5	Principales características de los estudios incluidos sobre cáncer de páncreas	62
Tabla 6	Principales características de los estudios incluidos sobre cáncer de hígado	63
Tabla 7	Evidencia empleada para la efectividad en el cáncer de páncreas (estudios comparativos)	70
Tabla 8	Evidencia empleada para la efectividad en el cáncer de páncreas (estudios de un solo brazo)	71
Tabla 9	Evidencia empleada para la efectividad en el cáncer de hígado (estudios de un solo brazo)	74
Tabla 10	Frecuencia y gravedad de los eventos adversos en el cáncer de páncreas (estudios comparativos).	89
Tabla 11	Frecuencia y gravedad de los eventos adversos en el cáncer de páncreas (estudios de un solo brazo)	90
Tabla 12	Frecuencia y gravedad de los eventos adversos en el cáncer de hígado (estudios de un solo brazo)	92

Lista de figuras

Figura 1	Generador Nanoknife®	27
Figura 2	Componentes de la sonda NanoKnife.	28
Figura 3	Sonda con electrodo activador monopolar NanoKnife (color azul).	28
Figura 4	Sonda con electrodo monopolar estándar NanoKnife (color blanco)	28
Figura 5	Tratamiento del cáncer de páncreas	43
Figura 6	Clasificación BCLC del cáncer de hígado	46
Figura 7	Diagrama de flujo	57

Justificación

Los tumores de páncreas e hígado constituyen dos de los tipos de cánceres más letales en el mundo. Son tumores que progresan rápidamente y a menudo cuando se diagnostican ya se encuentran en estadios avanzados y no son candidatos a cirugía curativa ni a otras técnicas de ablación basadas en la energía térmica. Estas técnicas no pueden usarse en proximidad de grandes vasos, estructuras biliares o nerviosas porque provocan lesiones en éstos. En la mayoría de los pacientes, las medidas terapéuticas se centran en aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia, aunque esta es muy limitada, sobre todo en el cáncer de páncreas.

La electroporación irreversible (IRE) se propone como una alternativa terapéutica que podría contribuir a mejorar las expectativas de estos pacientes. Debido a su carácter mayoritariamente no térmico, se estima que permitiría la ablación aún en proximidad de estructuras vitales, sin provocar lesiones en las mismas. No obstante, es una técnica relativamente novedosa, para la que no existe evidencia contrastada sobre su valor añadido.

Este informe de evaluación surge a petición de la CPAF en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de trabajo anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. El informe fue desarrollado en el ámbito de la Red de colaboración europea «European Network of Health Technology Assessment». El actual documento constituye una versión adaptada y traducida del informe publicado en inglés (1).

1 Introducción

1.1 Descripción de las características técnicas de la tecnología

¿Qué es la ablación por electroporación irreversible (IRE)?

La electroporación irreversible (IRE) es un método ablativo no térmico que se basa en la aplicación de campos eléctricos cortos de alto voltaje y baja frecuencia, lo que origina la permeabilización de la membrana celular. Esta permeabilización puede ser irreversible cuando la magnitud, la duración y el número de campos eléctricos están por encima de un determinado umbral (2). Si bien el mecanismo de muerte celular por la IRE no se conoce con exactitud, se cree que puede deberse en parte a la formación permanente de poros (nanoporos), lo que provoca una interrupción en los mecanismos de homeostasis celular e inicia, en consecuencia, la apoptosis.

La IRE parece tener menos complicaciones en las estructuras adyacentes que la ablación térmica (ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas y crioablación). Esto permitiría la ablación de tumores que estén localizados en las proximidades de vasos sanguíneos principales u otras estructuras sensibles, tales como nervios o conductos biliares, manteniéndolos intactos. Sin embargo, aunque no es una técnica de ablación térmica, ciertos estudios sugieren que la IRE puede producir calor (3), y este efecto térmico también podría contribuir en cierta medida a provocar la muerte celular por necrosis (4). También se cree que la IRE evita una de las limitaciones de otras técnicas de ablación: la pérdida de calor (como en la radiofrecuencia o en microondas) o de frío (como en la crioablación) a través de la circulación sanguínea, lo cual se conoce como efecto «*heat sink*» (disipación del calor) y que podría provocar una ablación incompleta.

La IRE se puede realizar por vía percutánea, laparoscópica o como parte de una cirugía abierta (5). En todos los casos, el procedimiento consiste en colocar múltiples electrodos alrededor de la lesión a tratar, aunque a veces también se puede colocar una sonda en el centro del nódulo. La configuración del número de electrodos y su colocación dependerá de dónde se encuentre la lesión, su tamaño y la forma, variando habitualmente entre 2 y 6 por lesión. La sonda es guiada mediante técnicas de imagen por ultrasonografía (US) o tomografía computarizada (TAC). El paciente

requiere anestesia general con sedación profunda, además de una relajación muscular completa y sincronización cardíaca durante la descarga de la corriente de alto voltaje.

De acuerdo con los textos publicados, el abordaje percutáneo parece ser el método de elección, debido a que se presupone que tiene menos complicaciones. Sin embargo, los abordajes mediante cirugía abierta y laparoscópica podrían tener la ventaja de permitir la visualización y determinación de la extensión del tumor, así como de realizar resecciones y procedimientos adicionales, en caso de que fuese necesario (6, 7). En lo que respecta al cáncer de páncreas, estos abordajes también tienen la ventaja de permitir que las agujas se coloquen paralelas a los vasos mesentéricos, siendo el método preferido ante afectación mesentérica (8). Con frecuencia, la decisión sobre cuál es abordaje más adecuado la toma un equipo multidisciplinar (cirujanos, radiólogos, oncólogos y gastroenterólogos), teniendo en cuenta las mediciones del TAC realizado antes del procedimiento. Sin embargo, todavía es necesaria una mayor investigación para diferenciar cuál es el abordaje más adecuado para cada paciente (5). Por ejemplo, se ha visto que algunas comorbilidades, como la presencia de varices gástricas, podrían ser una contraindicación para la ablación con abordaje percutáneo (9).

Productos comercializados

El único dispositivo de IRE comercializado hasta el momento es el Sistema Nanoknife (AngioDynamics® Inc, Queensbury, NY). Este sistema dispone de marcado CE para la electroporación de la membrana celular y la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para la ablación de tejidos blandos. No ha recibido autorización para el tratamiento de ninguna enfermedad o afección específica.

Uno de los componentes del sistema Nanoknife es el generador Nanoknife. Es un generador reutilizable no estéril, de corriente continua y de baja energía, que consta de una pantalla LCD (1), una consola con teclado (2), una unidad de alimentación y un cable de alimentación (3), y un interruptor con pedal doble (4). Incluye un software que genera una representación en 2D de la zona de ablación (10).

Figura 1. Generador Nanoknife®

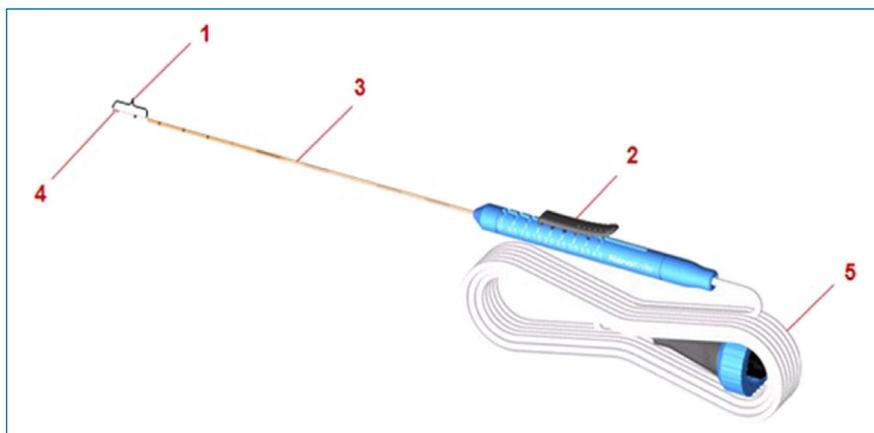


A este generador se conectarán las sondas para llevar a cabo la ablación. El generador Nanoknife tiene seis salidas de sondas, lo que le permite conectar hasta seis electrodos a la vez. Sin embargo, solo se podrán accionar un par de electrodos Nanoknife al mismo tiempo.

Las sondas tienen 15 cm o 25 cm de longitud y un calibre de 19, estando cubiertas con una funda de aislamiento retráctil para poder regular la longitud de la punta activa. Los componentes de cada sonda son:

1. Electrodo activo, longitud ajustable en tramos de 0,5 cm desde 0 a 4 cm.
2. Pieza para deslizamiento con el pulgar.
3. Funda de aislamiento.
4. Aguja de calibre 19 con marcadores de profundidad y punta de aguja ecogénica.
5. Cable de conexión de 10 pies (3,048 m).

Figura 2. Componentes de la sonda NanoKnife

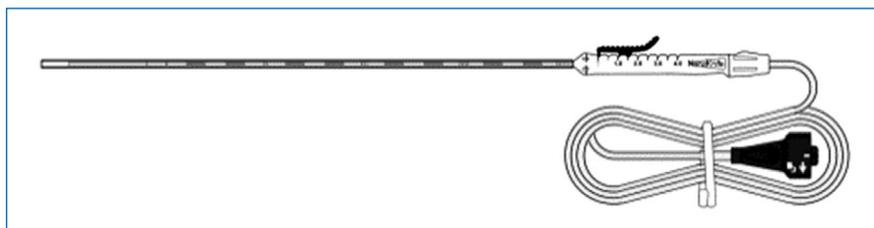


Hay dos tipos de sondas: la sonda activadora (de color azul) y la sonda estándar (de color blanco). Se necesitan un mínimo de dos sondas (una activadora y una estándar) para poder ejecutar el procedimiento.

Figura 3. Sonda con electrodo activador monopolar NanoKnife (color azul)



Figura 4. Sonda con electrodo monopolar estándar NanoKnife (color blanco)



El generador puede descargar entre 100 V y 3000 V de potencia en 90-100 pulsos, con una longitud máxima de pulso de 100 ms (11). La tabla 5 muestra las principales características de la intervención.

Tabla 1. Características de la intervención

Tecnología															
Denominación	Sistema NanoKnife														
Fabricante	AngioDynamics, Inc. 603 Queensbury Avenue Queensbury, NY 12804 USA														
Códigos de referencia	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Descripción del dispositivo</th> <th>Código del Producto (UPN o n.º catálogo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Generador NanoKnife</td> <td>20300101 (v 2.2) H787203003010 (v 3)</td> </tr> <tr> <td>Espaciador de sonda para IRE</td> <td>H787204003015</td> </tr> <tr> <td>Sonda de electrodo monopolar NanoKnife, Activación RFID - 15cm</td> <td>H787204001030</td> </tr> <tr> <td>Sonda de electrodo monopolar NanoKnife - 15 cm</td> <td>H787204001040</td> </tr> <tr> <td>Sonda de electrodo monopolar NanoKnife, Activación RFID - 25 cm</td> <td>H787204001050</td> </tr> <tr> <td>Sonda de electrodo monopolar NanoKnife - 25 cm</td> <td>H787204001060</td> </tr> </tbody> </table>	Descripción del dispositivo	Código del Producto (UPN o n.º catálogo)	Generador NanoKnife	20300101 (v 2.2) H787203003010 (v 3)	Espaciador de sonda para IRE	H787204003015	Sonda de electrodo monopolar NanoKnife, Activación RFID - 15cm	H787204001030	Sonda de electrodo monopolar NanoKnife - 15 cm	H787204001040	Sonda de electrodo monopolar NanoKnife, Activación RFID - 25 cm	H787204001050	Sonda de electrodo monopolar NanoKnife - 25 cm	H787204001060
	Descripción del dispositivo	Código del Producto (UPN o n.º catálogo)													
	Generador NanoKnife	20300101 (v 2.2) H787203003010 (v 3)													
	Espaciador de sonda para IRE	H787204003015													
	Sonda de electrodo monopolar NanoKnife, Activación RFID - 15cm	H787204001030													
	Sonda de electrodo monopolar NanoKnife - 15 cm	H787204001040													
	Sonda de electrodo monopolar NanoKnife, Activación RFID - 25 cm	H787204001050													
Sonda de electrodo monopolar NanoKnife - 25 cm	H787204001060														
Clase/código GMDN	<ul style="list-style-type: none"> • Directiva del Consejo 93/42/CEE relativa a dispositivos médicos: Clase II b • Clasificación FDA: Clase II • GMDN: Sistema de electroporación irreversible 														
Mecanismo de acción	El dispositivo aplica corriente continua de alto voltaje mediante pares de electrodos que se introducen en el cuerpo sujetando el tejido a tratar con ablación. El campo eléctrico actúa como un estímulo físico, originando poros en las membranas celulares que causan la pérdida de la homeostasis y la posterior muerte celular. El mecanismo que provoca daño celular permanente se conoce como electroporación irreversible (IRE).														
Modo de administración	Percutánea, laparoscópica o laparotomía (cirugía abierta)														
<p>Abreviaturas: FDA = Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos); GMDN = Global Medical Device Nomenclature (Sistema Universal de Nomenclatura y Codificación de Dispositivos Médicos); IRE = Electroporación irreversible; RFID = radiofrequency identification (identificador de radiofrecuencia); UPN = Universal product number (numeración universal del producto). Fuentes: (10)</p>															

Cáncer de páncreas

La población a la que se destinaría la IRE son pacientes diagnosticados con tumores pancreáticos localmente avanzados no resecables (LAPC). A pesar de los grandes avances en la medicina, esta población todavía tiene un muy mal pronóstico. El tratamiento de referencia en estos pacientes, y por lo tanto el comparador principal para el presente informe, es la quimioterapia (QT) con o sin radioterapia (quimiorradioterapia). Si bien el tratamiento adecuado debe determinarse de forma individual en función del estado general del paciente, la gemcitabina se ha considerado el tratamiento estándar durante muchos años. La efectividad de otros quimioterápicos, tales como FOLFIRINOX (oxaliplatino, leucovorina, irinotecán y 5-fluorouracilo), todavía se está estudiando. La radioterapia (RT) también se administra normalmente como una opción paliativa para reducir el dolor. Además, se pueden necesitar otras medidas paliativas para aliviar ciertos síntomas, como el dolor intenso. Asimismo puede que se tengan que resolver complicaciones como la obstrucción biliar y/o duodenal, además de dar soporte nutricional (12).

En algunos pacientes que hayan completado la QT o la hayan interrumpido debido a efectos adversos (EA) graves, se puede aconsejar un período de espera, conocido como vigilancia o conducta expectante (conocido como *watchful waiting* en inglés). Consiste en observar al paciente sin administrar tratamiento, a menos que aparezcan síntomas o estos cambien. Su finalidad es minimizar la toxicidad asociada a los tratamientos. También se puede utilizar cuando los riesgos del tratamiento son mayores que los posibles beneficios. Esta estrategia es más frecuente en los cánceres que aumentan lentamente o en las lesiones quísticas del páncreas (13).

Cáncer de hígado

La población a la que se destinaría la IRE son pacientes con cáncer de hígado, primario o secundario, no resecable que tienen contraindicación para la ablación térmica. Existen en la actualidad varias opciones terapéuticas para estos pacientes, pero ninguna es altamente efectiva. Los tratamientos más habituales, y por lo tanto posibles comparadores para este informe, son la quimioembolización transarterial (TACE), los inhibidores multiquinasas como sorafenib o levatinib, y la terapia paliativa y sintomática. Normalmente la TACE está indicada en pacientes en estadio intermedio de la enfermedad que mantienen la función hepática, mientras que el sorafenib se puede

considerar la terapia sistémica estándar de primera línea en pacientes con cánceres más avanzados y que mantienen la función hepática.

Al igual que en el cáncer de páncreas, se puede aconsejar un período de vigilancia o conducta expectante. Los pacientes que se encuentran en fase terminal de su enfermedad y que no son candidatos a un trasplante podrían tener únicamente opción a cuidados paliativos y tratamiento sintomático. El uso de RT de haz externo también se ha utilizado en diferentes estadios del cáncer de hígado, y se recomienda particularmente para aliviar el dolor en pacientes con metástasis ósea.

¿Cuál es el supuesto beneficio de la IRE con relación a los comparadores?

Debido a su carácter mayoritariamente no térmico, la IRE permitiría la ablación de tumores localizados en las proximidades de los principales vasos sanguíneos u otras estructuras vitales. Estos tumores se consideran no resecables (4) debido a los posibles daños que se podrían producir en las estructuras adyacentes, y a día de hoy tienen muy mal pronóstico con los tratamientos existentes. Otra ventaja potencial de la IRE si se plantea como alternativa al tratamiento estándar, podría ser la posibilidad de evitar los efectos secundarios tóxicos graves relacionados con los tratamientos sistemáticos normalmente utilizados en el tratamiento de tumores pancreáticos y hepáticos avanzados (QT, inhibidores multiquinasas, TACE y otras terapias sistémicas). Aunque la mayoría de las toxicidades comunes incluyen efectos adversos leves-moderados, tales como náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, pérdida de apetito, o anemia, algunos pueden conducir a eventos potencialmente mortales. En el caso de sorafenib, los eventos cardiovasculares, eventos de tromboembolia arterial, complicaciones hemorrágicas y la toxicidad renal podrían ser mortales (14).

¿Cuál es la fase de desarrollo e implementación de la IRE?

La tecnología en la que se fundamenta la IRE, la electroporación, se ha empleado desde la década de 1960 (15). Al principio se utilizaba para introducir macromoléculas, tales como medicamentos contra el cáncer, en la membrana celular (considerándose la posterior muerte celular un efecto secundario). Sin embargo, en 2005 Davalos demostró la utilidad de la IRE como método de ablación, al tratar el tejido hepático sin efectos térmicos. La primera experiencia en humanos con la IRE fue publicada por Pech en el año 2010 (16), evaluando la IRE en un carcinoma de células renales.

Hasta el momento el único sistema comercializado de IRE es el sistema Nanoknife, que se encuentra en el mercado desde 2006. Obtuvo la aprobación 510K de la FDA para la ablación quirúrgica de tejidos blandos en el año 2006 (17) y el marcado CE para la electroporación de la membrana celular en el año 2010. Según la información proporcionada por el fabricante (10), Nanoknife se comercializa actualmente en 38 países y territorios, entre los que se encuentran Austria, Bélgica, Dinamarca, Inglaterra, Francia, Alemania, Italia y España. Desde 2017, se ha utilizado en más de 135 hospitales o centros oncológicos en Estados Unidos (más de 5.450 procedimientos). No se encontraron datos sobre la implementación en Europa, más allá del hecho de que se financia en Alemania para el tratamiento de estos dos cánceres.

Desde su aprobación, la IRE se ha utilizado en tumores en diferentes localizaciones, tales como el hígado, pulmón, páncreas, riñón y próstata (18). Existen actualmente varios ensayos en marcha sobre el estudio de la IRE en otros tumores.

¿Quién administra la IRE? ¿En qué contexto y nivel de atención se proporciona?

El uso de la IRE se debe realizar en centros de atención terciaria, ya sea dentro de una sala o área de radiología intervencionista o en un quirófano, según el abordaje. La decisión con respecto a ser candidato para la IRE debe tomarla un equipo asistencial multidisciplinar, el cual debe incluir a cirujanos oncológicos, médicos oncólogos, oncólogos radioterapeutas, anestesistas, radiólogos intervencionistas, gastroenterólogos y patólogos (10).

El Sistema NanoKnife será manejado por cirujanos y radiólogos intervencionistas. El personal de enfermería, técnicos de radiología, especialistas clínicos (según las directrices del hospital) y personal clínico general colaborarán en el procedimiento. El equipo debe tener experiencia previa con otras técnicas de ablación y se recomienda un mínimo de procedimientos previos con la IRE (10). En lo que respecta a la ablación del páncreas, se requiere un médico con amplia experiencia en ablación térmica (al menos 50 casos de radiofrecuencia, microondas o crioablación en hígado, pulmón o riñón), así como un mínimo de 5 casos de IRE en órganos sólidos que tengan mayor nivel de tolerancia que el páncreas, como serían por ejemplo el hígado y el riñón (7).

¿Qué tipo de instalaciones y equipo se necesitan para utilizar la IRE?

Con anterioridad a la operación se debe evaluar el tamaño y la forma del tumor para determinar el número de sondas que se necesitarán, generalmente mediante TAC o US. Estas modalidades de técnicas de imagen también se utilizan para guiar la inserción de los electrodos durante la IRE (con el fin de garantizar la planificación del tratamiento adecuado y que los electrodos estén paralelos entre sí, ya que de lo contrario podría ocurrir una ablación incompleta). Una vez finalizada la intervención también se utilizan técnicas de imagen para evaluar la extensión de la zona donde se ha realizado la ablación, normalmente mediante TAC, US o resonancia magnética (RMN) (11). En algunos casos, se utiliza la tomografía por emisión de positrones funcional (PET).

Para realizar el procedimiento se necesitan equipos de anestesia, radiológicos y quirúrgicos estándar. El procedimiento se realiza bajo anestesia general y es importante administrar un agente bloqueador neuromuscular ya que podrían producirse contracciones musculares no controladas. Para reducir el riesgo de inducir arritmias cardíacas, se debe usar un dispositivo de sincronización del electrocardiograma (ECG) acoplado al sistema de IRE (19), con el fin de garantizar que los pulsos coincidan con el período refractario del ciclo cardíaco y así prevenir alteraciones del ritmo cardíaco (20). Además, se recomienda conectar al paciente a un desfibrilador externo para intervenir en caso de arritmia ventricular.

El número de días que los pacientes deben permanecer en el hospital dependerá de su estado general y del abordaje que se haya utilizado. El abordaje mediante laparotomía (cirugía abierta) generalmente requiere una estancia hospitalaria más prolongada, siendo más corta con el abordaje percutáneo. De manera general, hay estudios con datos de pacientes que han regresado a sus hogares en el mismo día o a la mañana siguiente, y en otros estudios los pacientes han necesitado más de dos semanas.

¿Para qué indicaciones ha recibido la IRE autorización de comercialización o marcado CE?

El sistema Nanoknife ha recibido el marcado CE para la electroporación de la membrana celular, pero no ha sido aprobado para el tratamiento de ninguna enfermedad o afección específica. En Estados Unidos ha recibido la autorización de la FDA para la ablación quirúrgica de tejidos blandos y, desde principios de 2018 ha recibido la designación de «*Expedited Access Pathway*» para el tratamiento del cáncer de páncreas en estadio III. El «*Expedited Access Pathway*» se concede para acelerar el proceso

de aprobación de dispositivos médicos que traten necesidades médicas sin alternativas disponibles.

El sistema de IRE se ha utilizado para tratar diversos órganos, entre ellos el hígado, páncreas, próstata, riñón, pulmón, pelvis y ganglios linfáticos, con diferentes niveles de evidencia para cada órgano. Con respecto al páncreas y al hígado, a la mayoría de los pacientes se les practica la IRE para la ablación local de tumores primarios o secundarios que no son resecables ni aptos para la ablación térmica debido a la proximidad (<0,5 cm) a ramas de la vena porta o hepáticas y a las estructuras de los conductos biliares (21).

Las contraindicaciones de la técnica son (8, 10):

- Ablación de lesiones en región torácica portadora de marcapasos o desfibriladores.
- Ablación de lesiones en la proximidad de dispositivos electrónicos implantados o de dispositivos implantados con piezas metálicas.
- Ablación de lesiones oculares, incluidos los párpados.
- Historial del paciente con epilepsia o arritmia cardíaca.
- Historial reciente con infarto de miocardio.

¿Cuál es el régimen de reembolso de la IRE?

Solo se ha obtenido información de que la IRE se financia para el tratamiento del cáncer de páncreas e hígado en Alemania.

1.2 Problema de salud

1.2.1 Descripción general de la enfermedad

¿Cuál es la enfermedad?

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es uno de los tipos de cáncer más letales, con más de 330.000 nuevos casos diagnosticados en 2012 y aproximadamente el mismo número de muertes a nivel mundial (22). Para el año 2018, la incidencia estimada aumentó a 458.918 nuevos casos (23). En Europa, el cáncer de

páncreas es el cuarto cáncer más mortal tanto en hombres como en mujeres (24).

El cáncer de páncreas puede iniciarse en el parénquima exocrino o endocrino, siendo el exocrino el más común. En la mayoría de los casos, estos tumores comienzan a desarrollarse en los conductos pancreáticos, por lo que se denominan adenocarcinomas ductales (25). La cabeza del páncreas es la localización más frecuente de estos tumores. El sexo masculino y la edad entre 60-80 años son dos factores de riesgo para el cáncer de páncreas.

Cáncer de hígado (primario o secundario)

El cáncer de hígado es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en todo el mundo (26). En el año 2015 hubo 850.000 nuevos casos diagnosticados y 810.000 fallecimientos (27). Las estimaciones para Europa en 2018 mostraron una prevalencia a 5 años del 8,7 % (23).

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tipo de cáncer de hígado más común y representa el 90 % de todos los cánceres hepáticos. Este tipo de cáncer comienza en los hepatocitos. La incidencia de HCC aumenta progresivamente con la edad y es más alta en los hombres. Sin embargo, varía según las zonas geográficas, siendo la más alta en países asiáticos y africanos, y moderada en Europa y América Latina. Esta diferencia se debe a la distinta prevalencia de los factores de riesgo asociados (28). Mucho menos frecuente es el colangiocarcinoma intrahepático, que se inicia en los conductos biliares intrahepáticos (29). Además del cáncer hepático primario, una causa frecuente de los tumores hepáticos, incluso más que los de origen primario, es la presencia de metástasis en pacientes con neoplasia extrahepática, siendo a menudo un adenocarcinoma colorrectal (30). Las metástasis de mama y pulmón también son frecuentes (31).

¿Cuál es el curso natural de la enfermedad?

Cáncer de páncreas

La mayoría de los cánceres de páncreas se deben a mutaciones que han ocurrido de manera esporádica y solo el 10 % están asociados a síndromes hereditarios. La mayoría de los cánceres de páncreas tienen su origen en el epitelio ductal y crecen por diferentes grados de neoplasia intraepitelial pancreática preinvasiva (PanIN) hasta cánceres totalmente invasivos (32). Esta progresión histológica va acompañada de mutaciones genéticas consecutivas. Existen cuatro genes conductores principales del cáncer de páncreas: KRAS, CDKN2A, TP53 y SMAD4 (33). Desde una perspectiva

genética, el cáncer de páncreas es una enfermedad compleja y heterogénea (32) y se estima que contiene una media de 63 mutaciones (34).

El cáncer progresa rápidamente y a menudo se diagnostica cuando se encuentra en un estadio avanzado. Al contrario que en otros tipos de cáncer, el pronóstico no ha mejorado en los últimos años. La supervivencia global a los 5 años es aproximadamente del 5 % (32). Por lo tanto, en la mayoría de los casos, las medidas terapéuticas se centrarán en aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia lo máximo posible.

Cáncer de hígado (primario o secundario)

En la mayoría de los casos, la aparición del cáncer hepático primario está precedida por la presencia de cirrosis hepática (26). El tejido hepático cambia lentamente en detrimento de los hepatocitos normales y se convierte en tejido fibroso y cicatrizal (35). Entre los factores de riesgo más comunes están la hepatitis vírica (B o C), el consumo crónico de alcohol y otras enfermedades metabólicas como la hemocromatosis, el déficit de alfa-1-antitripsina y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (26).

Aproximadamente un tercio de los pacientes cirróticos desarrollarán HCC (26). El pronóstico de este tipo de tumor dependerá del nivel de disfunción hepática y la extensión del tumor. En muchos casos, cuando aparecen los síntomas, el cáncer ya está en un estadio avanzado. Si el diagnóstico se realiza en un estadio temprano, la supervivencia a 5 años se estima en aproximadamente el 28 % (36).

El curso natural del cáncer hepático secundario dependerá del origen de la neoplasia.

1.2.2 Efectos de la enfermedad

¿Cuáles son los síntomas y la carga de la enfermedad?

Cáncer de páncreas

En las etapas iniciales del cáncer de páncreas generalmente no hay síntomas que hagan sospechar de la enfermedad. Los síntomas generalmente aparecen cuando el cáncer ya está en un estadio avanzado y hay metástasis en órganos distantes. Los síntomas dependen de la zona del páncreas en la que se encuentre el tumor y del estadio de la enfermedad (32).

La colestasis obstructiva por compresión del conducto biliar común es habitual en los cánceres localizados en la cabeza del páncreas. Los tumores que se encuentran en el cuerpo y la cola del páncreas no tienen una sintomatología específica, lo que normalmente conduce a un diagnóstico tardío. Algunos de los síntomas más frecuentes son pérdida de peso, ictericia, dolor abdominal, distensión abdominal, heces flotantes, dispepsia, náuseas, vómitos, prurito, letargo y en algunos casos pancreatitis (25). La reciente diabetes no insulino dependiente también es relativamente frecuente (37-39).

Cáncer de hígado (primario o secundario)

En el hígado, los síntomas de cáncer aparecen normalmente cuando se encuentra en un estadio avanzado. Algunos de los síntomas frecuentes son: pérdida de apetito, pérdida de peso, náuseas o vómitos, dolor en el abdomen e ictericia, entre otros (40).

En pacientes cirróticos, puede sospecharse de un tumor en el hígado si la sintomatología empeora, aunque el cáncer se diagnostica normalmente durante pruebas radiológicas y serológicas de control.

1.2.3 Manejo clínico actual de la enfermedad

¿Cómo se diagnostica en la actualidad la enfermedad según las guías publicadas y de forma práctica?

Cáncer de páncreas

Cuando se sospecha de un tumor pancreático, se deben realizar pruebas diagnósticas por medio de técnicas de imagen para obtener información sobre el tamaño del tumor y la carga de la enfermedad. Los biomarcadores séricos CA 19-9 y CEA carecen de sensibilidad como pruebas únicas para diagnosticar la malignidad (12, 25, 41, 42). El TAC se considera la mejor opción en técnica para el diagnóstico y la estadificación (25, 41, 42). El TAC puede confirmar la presencia de un tumor pancreático y guiar el abordaje quirúrgico, ya que proporciona la localización del tumor con respecto a la arteria mesentérica, el tronco celíaco, la vena mesentérica superior y la vena porta (32).

La ecoendoscopia también se puede utilizar para obtener información complementaria (12, 25, 42). Esta técnica tiene la ventaja de permitir una biopsia del tejido pancreático y de los ganglios linfáticos para detectar metástasis a distancia (25), estando indicada cuando existe gran sospecha de un cáncer de páncreas, pero el TAC no ha sido concluyente, o cuando

se necesitan muestras citológicas o histológicas del páncreas. La guía de la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) también propone practicar una tomografía por emisión de positrones/TAC con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET/TAC) cuando el diagnóstico no es claro (42). Aunque es menos frecuente, a veces los médicos pueden considerar necesario realizar una RMN o una colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), por ejemplo, en casos de alergia a los materiales de contraste del TAC o en pacientes con lesiones quísticas (25, 42, 43). La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) podría ser útil para evaluar la anatomía biliar, pero no tiene valor diagnóstico por encima del TAC o la RMN (25).

Cáncer de hígado (primario o secundario)

El diagnóstico de cáncer de hígado se basa en pruebas de imagen (26). Los pacientes con una enfermedad hepática crónica deben incorporarse a los programas de cribado y ser examinados cada 6 meses por US. Cuando se encuentra un nódulo mayor de 1 cm, se deben realizar pruebas adicionales con contraste (principalmente TAC o RMN) para confirmar la existencia del tumor. No se precisa confirmación adicional mediante otras pruebas invasivas debido a la presencia de características típicas del HCC: combinación de hipervascularidad en la fase arterial tardía y lavado en las fases portal y/o retardada, lo que refleja el trastorno vascular que se produce durante la hepatocarcinogénesis. En caso de duda, se debe realizar una biopsia (26). Cuando la masa encontrada sea menor de 1 cm, se le realizará un seguimiento cada 4 meses durante el primer año y a continuación cada 6 meses.

Los nódulos encontrados en pacientes no cirróticos deben confirmarse mediante una biopsia de hígado (ya que el patrón radiológico puede no ser específico de HCC). Los pacientes no cirróticos generalmente se diagnostican en estadios más avanzados de la enfermedad, ya que no están incluidos en los programas de cribado.

¿Cómo se maneja en la actualidad la enfermedad según las guías publicadas y de forma práctica?

Cáncer de páncreas

- *Estadificación*

La estadificación del cáncer de páncreas es el primer paso para decidir la mejor opción de tratamiento. El proceso de estadificación del cáncer de páncreas utiliza con frecuencia el sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, Comité Conjunto Estadounidense sobre el

Cáncer) (44). En esta clasificación clínica se tienen en cuenta tres categorías: el tamaño y la localización del tumor primario (T), los ganglios linfáticos adyacentes (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M). En el cáncer de páncreas, se tiene en cuenta la extensión local que puede comprometer los vasos sanguíneos cercanos. Mediante esta clasificación, se establecen los siguientes estadios: Estadio I, II, III y IV.

La nomenclatura de la clasificación TNM se muestra en la tabla 2:

Tabla 2. Estadificación TNM del cáncer de páncreas

Tumor primario (T)			
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado		
T0	No hay evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor limitado a páncreas, diámetro ≤ 2 cm		
T2	Tumor limitado a páncreas, diámetro >2 cm		
T3	Tumor que se extiende más allá del páncreas, sin afectación del tronco celíaco o de la arteria mesentérica superior		
T4	Tumor que afecta al tronco celíaco o a la arteria mesentérica superior (tumor primario no resecable)		
Ganglios linfáticos regionales (N)			
Nx	Ganglios linfáticos no valorables		
N0	No hay metástasis ganglionar linfática regional		
N1	Metástasis ganglionar linfática regional		
Metástasis distante (M)			
M0	No hay metástasis distante		
M1	Metástasis distante		
Grupos de estadificación			
Estadio 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T2	N0	M0
ESTADIO IIA	T3	N0	M0
ESTADIO IIB	T1-3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: *Cancer Staging Manual* de la *American Joint Committee on Cancer* (44).

El sistema de estadificación de la AJCC se utiliza para evaluar el pronóstico clínico y generar datos de supervivencia del paciente basados en el estadio de la enfermedad. Sin embargo, la guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (43), define un sistema de estadificación con fines de tratamiento en función de si el tumor se considera operable o no (según la localización del tumor en el páncreas y la afectación arterial o venosa). De acuerdo con este sistema, basado en el informe de consenso de la *American Hepato-Pancreatico-Biliary Association* (Asociación Americana Hepato-Pancreática-Biliar), el tumor se considera resecable cuando se puede extirpar en su totalidad con márgenes negativos. Las categorías son:

- Resecable (enfermedad localizada, incluiría los estadios I y II).
- Irresecable:
 - » Resecable «*borderline*» (potencialmente resecable).
 - » Localmente avanzado (estadio III).
 - » Metastático (Estadio IV).

La definición de resecabilidad según la NCCN se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Definición de resecabilidad según la guía NCCN

Condición de resecabilidad	Arterial	Venosa
Resecable	No contacto arterial [tronco celíaco (TC), arteria mesentérica superior (AMS), o arteria hepática común (AHC)]	No contacto tumoral con la vena mesentérica superior (VMS), o vena porta (VP) o contacto <180° sin irregularidad del contorno
Resecable borderline	<p>Cabeza del páncreas/proceso uncinado</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor sólido con AHC sin extensión a tronco celíaco o bifurcación de la arteria hepática permitiendo una resección y reconstrucción segura y completa Contacto tumor sólido con la AMS <180° Presencia de variantes anatómicas arteriales (ej. arteria hepática derecha accesoria) y se debe tener en cuenta la presencia y grado de contacto tumoral si está presente ya que puede afectar a la planificación quirúrgica <p>Cuerpo/cola del páncreas</p> <ul style="list-style-type: none"> Contacto tumor sólido con el TC de 180° Contacto tumor sólido con el TC de 180° sin compromiso de la aorta y con arteria gastroduodenal intacta y sin afectación (algunos miembros prefieren que estos criterios entren en la categoría de irresecable). 	<ul style="list-style-type: none"> Contacto tumor sólido con VMS o VP de >180° de contacto sin irregularidad del contorno de la vena o trombosis de la vena, pero con suficiente vaso proximal y distal al segmento afectado permitiendo una resección y reconstrucción segura y completa Contacto tumor sólido con la vena cava inferior (VCI)
Irresecable	<p>Metástasis distante</p> <ul style="list-style-type: none"> Cabeza del páncreas/proceso uncinado Contacto tumor sólido con AMS >180° Contacto tumor sólido con TC >180° Contacto tumor sólido con la primera rama yeyunal de la AMS <p>Cuerpo y cola</p> <ul style="list-style-type: none"> Contacto tumor sólido con AMS y TC Contacto tumor sólido con TC y aorta 	<p>Cabeza del páncreas/proceso uncinado</p> <ul style="list-style-type: none"> VMS/VP irreconstruible debido a que el tumor la engloba o a obstrucción (puede deberse a tumor o trombo blando) Contacto con la rama yeyunal más proximal de drenaje a la VMS <p>Cuerpo y cola</p> <ul style="list-style-type: none"> VMS/VP irreconstruible debido a que el tumor la engloba o a obstrucción (puede deberse a tumor o trombo blando)

Abreviaturas: AHC = arteria hepática común; AMS = arteria mesentérica superior; TC = tronco celíaco; VCI = vena cava inferior; VMS = vena mesentérica superior; VP = Vena porta.
Fuente: Guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (43).

- *Tratamiento*

El tratamiento del cáncer de páncreas debe estar dirigido por un equipo multidisciplinar, que incluya a cirujanos, médicos oncólogos y oncólogos radioterapeutas, radiólogos, gastroenterólogos, nutricionistas, especialistas en el dolor y especialistas en cuidados paliativos. Comprende diferentes posibilidades, determinadas por el estadio de la enfermedad, así como la localización del tumor, la afectación de las principales estructuras vasculares y/o los nervios y el estado general de salud del paciente.

La cirugía abierta es el tratamiento de referencia y la única opción curativa en el cáncer de páncreas (25, 42). Los candidatos a cirugía se pueden dividir en pacientes con un cáncer claramente resecable en el momento del diagnóstico y pacientes con un cáncer resecable potencialmente resecable (*borderline*). Las guías existentes recomiendan que los pacientes resecables se traten con cirugía inmediata seguida de terapia adyuvante para reducir el riesgo de metástasis (12, 25, 42, 43). Las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Sociedad Europea de Oncología Médica) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recomiendan que el tratamiento adyuvante se realice con F-fluorouracilo/ácido folínico o gemcitabina (12, 25). La guía NICE contempla que se ofrezca gemcitabina junto con capecitabina, siendo solamente gemcitabina para las personas que no toleren un tratamiento combinado. La mayoría de las guías coinciden en que la quimiorradioterapia (QRT) debe plantearse solo en el contexto de ensayos clínicos, ya que han obtenido resultados controvertidos en estudios anteriores (12, 25, 42).

Si bien se considera que la cirugía no debe ser el abordaje inicial en pacientes con cáncer potencialmente resecable (*borderline*), no existe un claro consenso con respecto al uso de quimioterapia neoadyuvante fuera de los ensayos clínicos (12, 25, 41-43). La guía de la ESMO recomienda que la mejor opción para los pacientes no incluidos en un ensayo sea QT (gemcitabina o FOLFIRINOX) seguida de quimiorradiación antes de la cirugía.

Independientemente del tratamiento, la supervivencia de los pacientes con cáncer no resecable o LAPC es baja, menos de 1 año en estudios más antiguos y alrededor de 15-16 meses en estudios recientes (25). Según las guías europeas actuales, el tratamiento de elección en los casos avanzados es la QT (12, 25, 41, 42). Las guías de la ESMO, SEOM y el *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE, Centro Belga de Conocimiento sobre Servicios Sanitarios) recomiendan la gemcitabina como monoterapia (12, 25, 41). La SEOM considera que el FOLFIRINOX o la gemcitabina/pab-Paclitaxel podrían ser una alternativa válida y el NICE recomienda combinación de QT, valorando solamente la gemcitabina para las personas que no toleren este tratamiento. La SEOM también contempla el uso de quimiorradiación

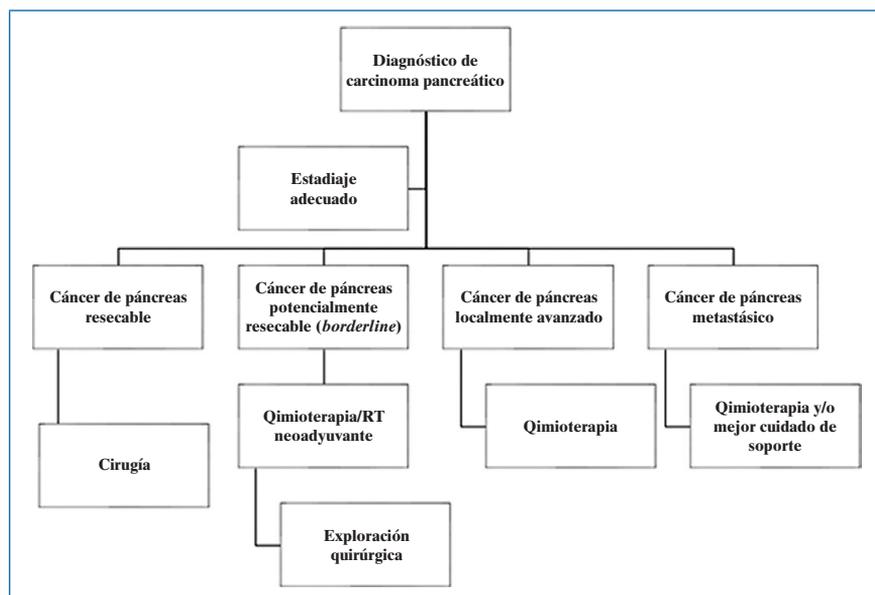
en pacientes seleccionados después de la estabilización de la respuesta de la QT o inducción-consolidación. El único radiosensibilizador recomendado es la capecitabina (25, 42). Las guías americanas (45, 46) también recomiendan pautas combinadas y proponen que la QRT/radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) pueda administrarse como alternativa cuando hay una respuesta o una enfermedad estable después de 6 meses de terapia de inducción. En todos los casos, estos tratamientos deben ir acompañados de las estrategias recomendadas para alivio de la carga de dolor y síntomas, las cuales podrían incluir radioterapia paliativa, así como otra medicación.

Las técnicas de ablación, tales como la IRE u otras técnicas térmicas, no se consideran el tratamiento de referencia para pacientes con tumores pancreáticos.

La necesidad de control o alivio del dolor debido a una obstrucción biliar y/o duodenal es frecuente en LAPC y en el cáncer metastásico. La QT solo se recomienda cuando el estado funcional es lo suficientemente bueno. En general, la gemcitabina se considera la primera opción, siendo posible combinarla con otras quimioterapias, según el estado funcional del paciente.

En la figura 5 se presenta un resumen de los tratamientos para el cáncer de páncreas según el estadio.

Figura 5. Tratamiento del cáncer de páncreas



Abreviaturas: RT = Radioterapia
Fuente: Adaptada de la guía ESMO (25).

Cáncer de hígado (primario o secundario)

- *Estadificación*

Una vez que se haya confirmado la presencia de una neoplasia hepática, se debe estudiar la extensión de la enfermedad y evaluar el pronóstico para definir la mejor estrategia de manejo. Para ello, se han desarrollado diferentes sistemas de estadificación. Uno de ellos es el TNM, que es el sistema de estadificación estándar en oncología. De acuerdo con esta clasificación, se establecen cuatro estadios T principales, de T1 a T4, con subcategorías como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Estadificación TNM del cáncer de hígado

Tumor primario (t)			
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado		
T0	No hay evidencia de tumor primario		
T1	Tumor solitario sin invasión vascular		
T2	Tumor solitario con invasión vascular o múltiples tumores (ninguno > 5 cm)		
T3a	Múltiples tumores > 5 cm		
T3b	Tumor solitario o múltiples tumores de cualquier tamaño comprometiendo una rama principal de la vena porta o la vena hepática.		
T4	Tumor (es) con invasión directa de órganos cercanos excepto la vesícula biliar o con perforación del peritoneo visceral.		
Ganglios linfáticos regionales (n)			
Nx	Ganglios linfáticos regionales no valorables		
N0	No hay metástasis ganglionar linfática regional		
N1	Metástasis ganglionar linfática regional		
Metástasis distante (m)			
M0	No hay metástasis distante		
M1	Metástasis distante		
Grupos de estadificación			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T3b	N0	M0
Estadio IIIC	T4	N0	M0
Estadio IVA	Cualquier T	N1	M0
Estadio IVB	Cualquier T	M1	M1

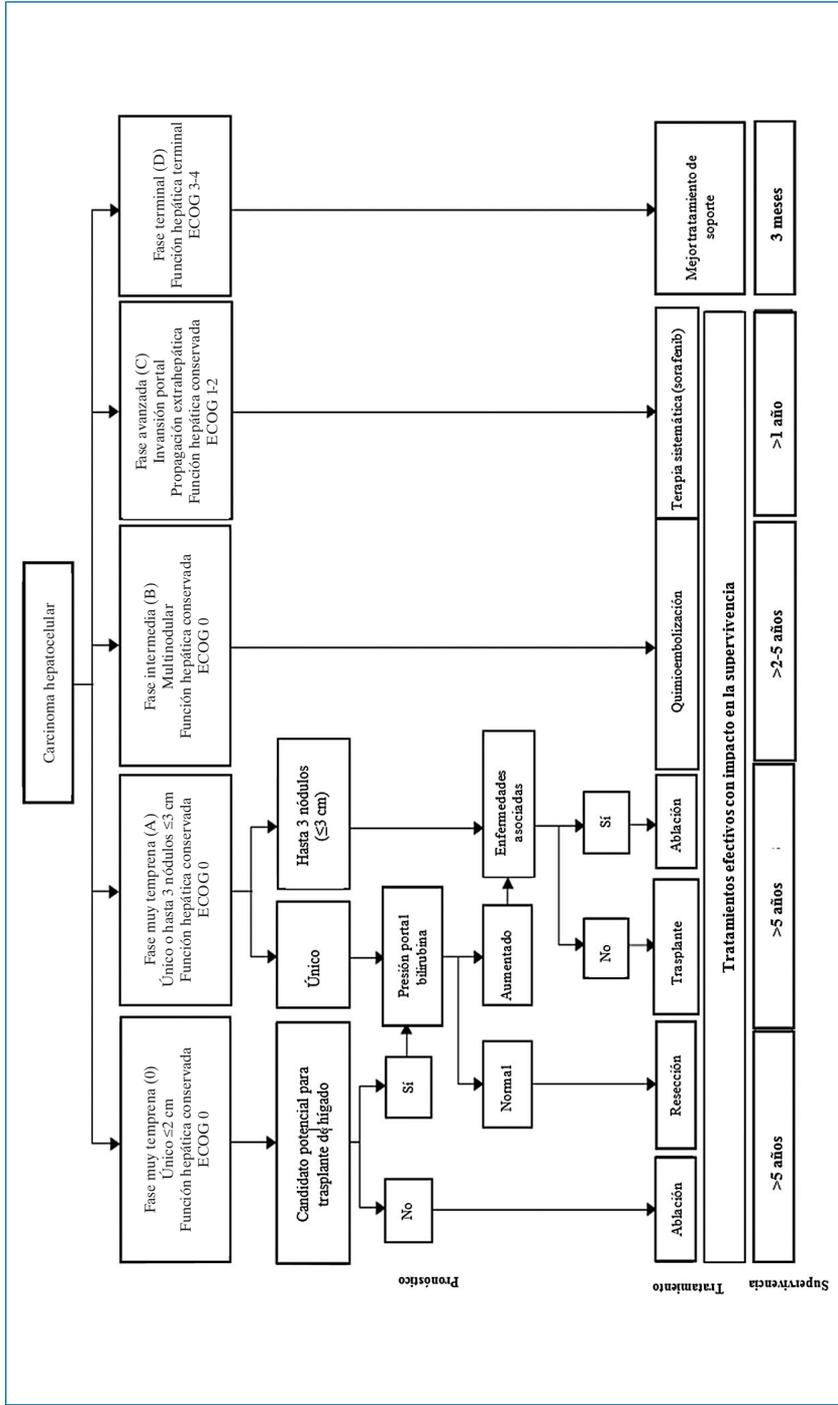
Fuente: *Cancer Staging Manual* de la *American Joint Committee on Cancer* (44).

La clasificación TNM, ampliamente utilizada en otros tipos de cáncer, presenta varias limitaciones para los HCC (47,48). En primer lugar, se requiere información patológica para clasificar a los pacientes, y esta no siempre está disponible. En segundo lugar, no permite clasificar a los pacientes según el estado funcional del hígado, el estado de salud o evaluar el pronóstico del paciente. Las guías europeas recomiendan que la estadificación incluya la evaluación de la extensión del tumor, así como la función hepática, la tensión portal y el estado clínico funcional (26, 49).

Las guías de la *European Association for the Study of Liver* (EASL, Asociación europea para el estudio del hígado) y ESMO, así como otras guías de asociaciones nacionales de hepatocarcinoma (España, Italia), avalan la clasificación de estadificación de los HCC de la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (50). Ha sido validada externamente y tiene la ventaja de ser un sistema dinámico, que permite la entrada de nuevos tratamientos si estos demuestran que mejoran la supervivencia del paciente. Esta clasificación tiene en cuenta el estadio del tumor, la función hepática y el estado funcional, junto con las variables dependientes del tratamiento. La función hepática se evalúa por la escala de Child-Plugh. Este sistema mide la ascitis, encefalopatía, albúmina sérica, bilirrubina y tiempo de protrombina. Cada criterio se puntúa de 1 a 3, siendo el número 3 el que indica el daño más grave. Luego se establecen tres categorías: A, B o C, dependiendo de la puntuación total. El estado general es evaluado por la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Hay cinco categorías según la capacidad del paciente de cuidar de sí mismo, la actividad diaria y la capacidad física (51).

La clasificación de la BCLC establece cinco estadios (0, A, B, C y D) e incluye las opciones terapéuticas recomendadas para cada uno de ellos (figura 6).

Figura 6. Clasificación BCLC del cáncer de hígado



Abreviaturas: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Fuente: Clasificación de la Barcelona Clinic Liver Cancer (50).

- *Tratamiento del hepatocarcinoma*

Los pacientes con HCC deben tratarse en equipos multidisciplinares con hepatólogos, radiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos. En general, la elección del tratamiento del HCC está condicionada por el grado de afectación hepática, el tamaño y distribución del tumor, la afectación vascular y el estado general de salud del paciente.

De acuerdo con las guías existentes (26, 49, 52-57), la resección hepática representa el tratamiento elegido para tumores pequeños en estadio precoz en pacientes no cirróticos y en pacientes cirróticos con nódulos solitarios con la función hepática preservada y sin evidencia de hipertensión portal (Child Pugh A-B; estadios BCLC 0 y A). No hay ningún beneficio adicional demostrado con terapias sistémicas adyuvantes o neoadyuvantes.

El trasplante de hígado se recomienda en pacientes en estadio precoz no cirróticos y cirróticos que reúnan los criterios de Milán (lesión solitaria de <5 cm o 2-3 nódulos <3 cm, sin invasión vascular o diseminación extrahepática) (26, 49, 53-57).

Entre las técnicas de ablación, la radiofrecuencia (RFA) se considera el tratamiento de primera línea cuando los pacientes tienen contraindicada la resección o trasplante debido a una enfermedad asociada. También puede constituir una alternativa a la cirugía en pacientes no cirróticos en una fase de la enfermedad muy temprana (nódulos solitarios <2 cm) (26, 49, 53-57). Mientras que a los pacientes que esperen por un trasplante se les puede practicar resección, ablación local o TACE. La supervivencia estimada a 5 años de los pacientes tratados con resección, trasplante o RFA es del 70 % - 90 % cuando a estos se les diagnostica en estadio muy precoz (BCLC 0) y del 50 % - 70 % cuando presentan estadio precoz (BCLC A) (49). Aunque no hay consenso en cuanto a otros estadios con indicación de cirugía, varias guías clínicas sugieren que la idoneidad para resección o trasplante también se debe evaluar en tumores en estadio intermedio, dado que la cirugía es la única opción curativa (26, 55, 56). Los pacientes seleccionados con tumores más grandes o multinodulares o fracaso/insuficiencia hepática compensada avanzada también pueden tratarse con RFA, pero la tasa de respuesta en estos tumores es mucho menor. Según la guía holandesa, la RFA también se puede utilizar en tumores más grandes siempre que la puntuación de Child Pugh sea inferior a 8 (53). La IRE se contempla en la guía EASL como una nueva forma de ablación, pero actualmente no se plantea como alternativa a la ablación térmica, ya que requiere anestesia general y un bloqueo muscular profundo, lo que la hace más complicada y costosa. Otros tratamientos ablativos en investigación son la ablación con láser y la crioablación (26).

En la actualidad, la TACE es el tratamiento de primera línea en pacientes cirróticos que tienen tumores en estadio intermedio que no reúnen los criterios de Milán (26, 53-57) o aquellos que tienen tumores multinodulares asintomáticos sin invasión vascular macroscópica o diseminación extrahepática (BCCL B). Esta técnica se basa en la inyección de un agente citotóxico, seguida de una oclusión arterial con agentes embolizantes, la mayoría de las veces, partículas de gelfoam. Si bien es la única estrategia con potenciales beneficios clínicos, la supervivencia media sigue sin ser alta (26, 49). Los efectos secundarios incluyen los del agente de quimioembolización utilizado, normalmente doxorubicina, además de los de la intervención intraarterial, que pueden incluir dolor, fiebre, descompensación hepática y, raras veces, infarto de otros órganos aparte del hígado (26, 56). Pueden ocurrir complicaciones graves en el 3- 5 % de los pacientes tratados (56). Algunos estudios parecen demostrar que las micropartículas cargadas con doxorubicina (*DC beads*) pueden producir efectos secundarios menos sistemáticos, y algunas guías recomiendan estas antes que la TACE convencional (53). Si bien existen varios ensayos en marcha que evalúan otros tratamientos locorregionales tales como la radioembolización intraarterial (TARE) y la radioterapia externa, estos no se recomiendan en la mayoría de las guías debido a la ausencia de evidencia comparativa.

Si bien se reconoce que no existe actualmente un tratamiento efectivo para el cáncer en estado avanzado (BCCL C), el sorafenib se recomienda normalmente en pacientes con función hepática conservada y buen estado funcional (26, 49, 53-57). El documento de consenso italiano recomienda sorafenib solo en pacientes que no son candidatos a cirugía o a tratamientos locorregionales (ablación, TACE) o cuando la TACE ha fracasado (55). Un ensayo aleatorizado ha demostrado que el sorafenib puede aumentar la mediana de supervivencia sobre 8 a 10 meses. En pacientes con gran insuficiencia hepática o con un estado general malo (BCLC C), así como en pacientes en progresión o que son intolerantes al sorafenib, se recomiendan los mejores cuidados paliativos. Por ejemplo, los pacientes que tengan metástasis óseas podrían beneficiarse de la radioterapia paliativa. Actualmente no se recomienda la quimioterapia sistémica.

1.2.4 Población diana

¿Cuál es la población diana?

Cáncer de páncreas

Con respecto al cáncer de páncreas, la población diana en este informe es:

- Pacientes diagnosticados con enfermedad no metastásica, pero no resecable debido a afectación del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior, clasificada como LAPC, según las guías NCCN, o como estadio III según los criterios de la AJCC. También se analizarán los cánceres recidivantes.

Se estudiarán los siguientes subgrupos:

- » Pacientes que ya hayan recibido QT y/o RT y el tumor no progresa.
- » Pacientes que ya hayan recibido QT y/o RT y el tumor se vuelve resecable; IRE aplicada para acentuación de márgenes.
- » Pacientes que no hayan recibido QT o RT.

Cáncer de hígado (primario o secundario)

Con respecto al cáncer de hígado, la población diana en este informe es:

- Pacientes diagnosticados con cáncer de hígado irreseccable (primario o secundario) y que estén contraindicados para la ablación térmica debido al riesgo de daños colaterales a las estructuras esenciales, biliares o vasculares por efecto del calor.

Se estudiarán los siguientes subgrupos:

- » Pacientes con cáncer hepático primario.
- » Pacientes con cáncer hepático secundario, diferenciando por origen/histología.

¿Cuántos pacientes pertenecen a la población diana?

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas tiene una incidencia que va en aumento, con más de 330.000 nuevos casos diagnosticados en 2012 (22). Para 2018, la incidencia

estimada fue de 458.918 nuevos casos (23), y 18,8 nuevos casos por cada 100.000 habitantes solo en Europa, con la incidencia más alta en Europa Occidental (58).

Estimar exactamente cuántos pacientes pertenecen a la categoría de LAPC y que por lo tanto se podrían beneficiar de la IRE no es fácil. Se calcula que, en el momento del diagnóstico alrededor del 40 % se diagnostica con enfermedad metastásica y otro 40 % se diagnostica con LAPC (Estadio III) (59). Según esto, se puede estimar que se diagnosticarían más de 180.000 casos de LAPC en todo el mundo cada año. De acuerdo con una revisión sistemática, aproximadamente un tercio de los pacientes a los que se les diagnostica con LAPC pueden presentar tumor resecable después de la terapia neoadyuvante (60).

Cáncer de hígado (primario o secundario)

La incidencia del cáncer hepático primario está en aumento. En 2012 se produjeron 782.000 nuevos casos de cáncer en todo el mundo (22). La incidencia estimada para 2018 en Europa es de 12,4 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, con las estimaciones más altas en Europa meridional y occidental (58). Los tumores hepáticos secundarios son incluso más frecuentes que los cánceres hepáticos primarios, pero se desconoce la incidencia. Algunos autores han señalado metástasis hepáticas hasta en 40 a 50 % de los pacientes adultos con tumores primarios extrahepáticos (61).

¿Cuánto se utiliza la IRE?

Según el fabricante, más de 135 hospitales distintivos o centros oncológicos han realizado procedimientos Nanoknife en los Estados Unidos desde 2017. El Sistema Nanoknife se ha utilizado en más de 5.450 procedimientos desde que se introdujo en el mercado de los Estados Unidos en el año 2007.

No se ha encontrado información sobre cuánto se utiliza la IRE en la Unión Europea.

2 Alcance y objetivos

Descripción	Ámbito del proyecto (PICO)
Población	<p>Las enfermedades de interés son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia de páncreas. Término MeSH: C04.588.274.761, C04.588.322.475, C06.301.761, C06.689.667, C19.344.421; Neoplasia maligna de páncreas ICD-10:C25. • Neoplasias hepáticas. Término MeSH: C04.588.274.623, C06.301.623, C06.552.697). Neoplasia maligna de hígado ICD-10: C22; metástasis de neoplasia maligna en hígado ICD-10: C78-7. <p>La población diana es:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con cáncer de páncreas irreseccable localmente avanzado (LAPC)/ estadio III, comprobado histológicamente. Se contemplarán los siguientes subgrupos: <ul style="list-style-type: none"> » Pacientes que ya han recibido quimioterapia y/o radioterapia y el tumor no progresa. » Pacientes que ya han recibido quimioterapia y/radioterapia y el tumor se convierte en reseccable; IRE aplicada para acentuación de márgenes. » Pacientes que no han recibido quimioterapia o radioterapia. • Pacientes con cáncer de hígado primario o secundario irreseccable y contraindicado para la ablación térmica. Se contemplarán los siguientes subgrupos: <ul style="list-style-type: none"> » Pacientes con cáncer de hígado primario, versus. » Pacientes con cáncer de hígado secundario, diferenciando por origen/histología. <p>El uso previsto de la tecnología es el tratamiento ablativo.</p> <p>Justificación: la población se definió de acuerdo con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guías europeas (ESMO-Cáncer de Páncreas: Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento (25); Guía de práctica clínica EASL: Manejo del carcinoma hepatocelular (26)). • Guías americanas: Guías de práctica clínica en oncología NCCN (Guía del adenocarcinoma de páncreas y guías del cáncer hepatobiliar) (43, 52). <ul style="list-style-type: none"> » AJCC: <i>Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers</i> (62).
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Resección tumoral mediante IRE con Nanoknife®. Se contemplarán los siguientes subanálisis, según el abordaje: percutáneo, laparoscópico o cirugía abierta. • MeSH: Electroporación E05.200.500.454, E05.242.448, E05.301.500. • Fabricantes: <ul style="list-style-type: none"> » Nanoknife® (Empresa: AngioDynamics®, EE. UU.).

Descripción	Ámbito del proyecto (PICO)
Comparación	<p>Cáncer de páncreas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia convencional: <ul style="list-style-type: none"> » QT » RT » QRT » cuidado paliativo » no hacer nada (vigilancia o conducta expectante) <p>Cáncer de hígado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia convencional: <ul style="list-style-type: none"> » quimioembolización » inhibidor de quinasas: sorafenib u otros » RT » cuidado paliativo » no hacer nada (vigilancia o conducta expectante) <p>Justificación: la terapia de referencia se estableció de acuerdo con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guías europeas: ESMO-Cáncer de Páncreas: Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento (25); y Guía de práctica clínica EASL: Manejo del carcinoma hepatocelular (26, 49) • Guía NICE: Cáncer de páncreas en adultos: diagnóstico y manejo (42). • Guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica: Cáncer de páncreas irresecable localmente avanzado 2016(45). • Guía EUnetHTA: Comparadores y comparaciones: Criterios para la elección de los comparadores más adecuados (63).

Descripción	Ámbito del proyecto (PICO)
Resultados	<p>Relacionados con la efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Éxito del procedimiento (definido como la capacidad de completar el procedimiento de IRE tal como se había programado y ausencia de ningún tumor residual (utilizando técnicas de imagen)) • Supervivencia global (a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses) • Supervivencia específica del cáncer • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia libre de progresión • Tiempo hasta la recurrencia (TTR) • Tiempo hasta la progresión: progresión radiológica, TAC, escáner o RMN a las 6 semanas, 3, 6, 12, 18 y 24 meses • Tiempo hasta la recidiva local: progresión local radiológica, a las 6 semanas, 3, 6, 12, 18 y 24 meses • Calidad de vida relacionada con la salud (medida mediante EORTC QLQ-C30, QLQ-PAN26, FACT-Hep, EQ-5D u otros, en la valoración inicial, a las 6 semanas, 3 meses y 6 meses, 12 meses después de la IRE) • Dolor <p>Relacionados con la seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones relacionadas con el procedimiento (ej. recurrencia por siembra en el tracto de la aguja) • Eventos adversos: tipo, clasificados según la clasificación <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE), Dindo-Clavien, el sistema de clasificación <i>Society of Interventional Radiology</i> (SIR, Sociedad de Radiología Intervencionista) u otros • Mortalidad específica de la intervención <p>Justificación:</p> <p>Los resultados se han elegido basándose en las siguientes referencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diseño y criterios de valoración de los ensayos clínicos en el carcinoma hepatocelular (64). • Guías para las definiciones de tiempo hasta el evento y de criterio de valoración en ensayos sobre cáncer de páncreas: DATECAN (65). • Guías EUnetHTA: criterios de valoración utilizados en la Evaluación de la Efectividad Relativa: criterios de valoración clínica, seguridad y calidad de vida relacionada con la salud y medidas de utilidad (66-68).
Diseño del estudio	<p><u>Efectividad</u>: ensayos controlados aleatorizados, ensayos controlados no aleatorizados prospectivos y estudios prospectivos de un solo brazo con al menos 10 pacientes.</p> <p><u>Seguridad</u>: ensayos controlados aleatorizados, ensayos controlados no aleatorizados prospectivos y estudios prospectivos de un solo brazo con al menos 10 pacientes.</p>

3 Metodología

3.1 Búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en los textos especializados el 26 de septiembre de 2018 (y se actualizó en enero de 2019) para identificar los estudios primarios que cumplieran con los criterios de inclusión con el fin de abordar la efectividad y seguridad. Se utilizaron los términos de búsqueda relacionados con la electroporación irreversible y Nanoknife en combinación con términos relacionados con el cáncer de hígado y de páncreas. La búsqueda bibliográfica se limitó a estudios escritos en inglés, español, portugués, francés o italiano. No se aplicaron restricciones en cuanto al tiempo. Las tablas detalladas sobre la estrategia de búsqueda se incluyen en el Anexo 1.

El proceso de recuperación de la información se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA, Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (69, 70).

Se utilizaron en la búsqueda las siguientes fuentes de información:

- Centre for Research and Dissemination (CRD)
- Biblioteca Cochrane (Wiley)
- Embase (OVID)
- Medline (PubMed)
- Web of Science (Web of Knowledge)
- Scopus
- Además, se realizó una búsqueda manual de la lista de referencia de los estudios relevantes con el fin de recuperar estudios publicados que podrían no haber sido localizados en las bases de datos citadas anteriormente.

Asimismo, se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos de ensayos clínicos para identificar estudios en marcha:

- Clinicaltrials.gov
- *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP, Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos)
- Registro de ensayos clínicos de la UE

Se utilizaron repositorios de guías para identificar guías de práctica clínica relevantes para la descripción de la enfermedad (base de datos *Guidelines International Network* (GIN), base de datos Trip, Pubmed Central (PMC), infobase CMA; Google Scholar. Además, se realizaron búsquedas en la base de datos GLOBOCAN para obtener estimaciones sobre la incidencia y la mortalidad de los cánceres de páncreas e hígado y se realizó una búsqueda general en Google para identificar otras posibles publicaciones relevantes sobre los síntomas, el desarrollo natural de las enfermedades y otros.

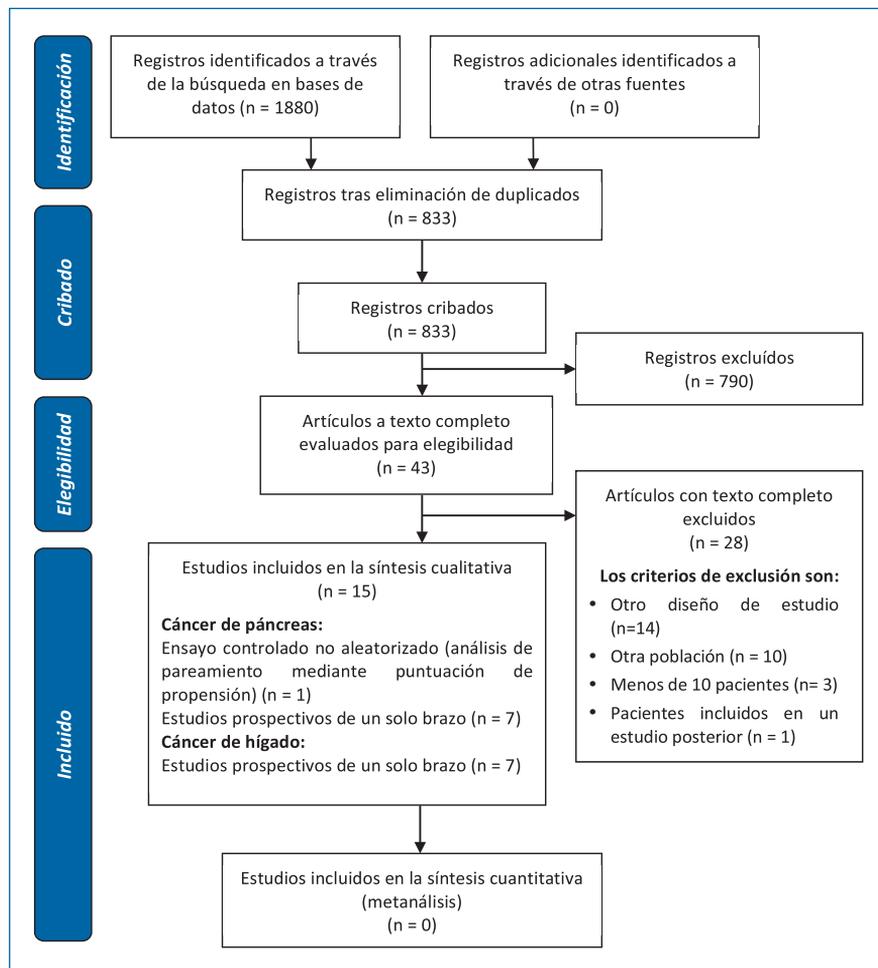
La información para el apartado de descripción de la técnica procedió principalmente de la anterior búsqueda sistemática en los textos especializados y de los «dossiers» presentados por los fabricantes a “EUnetHTA, aunque también se realizó una búsqueda general en Internet y se revisaron las páginas de los fabricantes para contrastar los datos.

El único fabricante identificado en el momento de la búsqueda (AngioDynamics®) fue contactado por el director de proyecto del WP4 de EUnetHTA Joint Action 3 para que proporcionase información sobre el producto que considerase relevante para el informe. También se les pidió información relativa a:

- Confirmar que el producto es una tecnología con marcado CE y que es el único producto fabricado por la empresa que es pertinente para esta evaluación.
- Si tenían conocimiento de algún otro producto con marcado CE que fuese pertinente para esta evaluación.
- Enviar el documento de instrucciones de uso y el certificado CE del producto.
- Enviar datos no publicados, pero no confidenciales (estudios, etc.) sobre el producto. De esta manera, se aseguraba que no se perdía información esencial.

3.2 Selección de los estudios

Figura 7. Diagrama de flujo



Se recuperaron un total de 1.880 resúmenes de la búsqueda bibliográfica. Después de eliminar los duplicados, se obtuvieron 833 resúmenes para el cribado. El equipo de autores examinó de forma independiente los títulos y los resúmenes de acuerdo con los criterios de inclusión previamente establecidos. Se excluyeron los siguientes tipos de publicación: informes de casos, cartas, comunicaciones a congresos o editoriales. Se seleccionaron 43 artículos para su lectura a texto completo. Cuando la misma institución había publicado estudios secuenciales, para evitar el solapamiento, se eligió

el estudio con mayor número de casos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Se excluyeron 28 artículos por los siguientes motivos: 14 debido al diseño del estudio (13 análisis retrospectivos y 1 carta al editor), 10 porque la población del estudio difería de la pregunta PICO (Población-Intervención-Comparador-Resultados) previamente establecida, 3 estudios tenían menos de 10 pacientes y en 1 estudio los pacientes habían sido incluidos en otra publicación posterior.

3.3 Extracción de datos y análisis

Los datos fueron extraídos de forma independiente por parte de dos autores y posteriormente verificados en cuanto a uniformidad y exactitud por parte del coautor. Las discrepancias entre los autores en relación a los datos se resolvieron mediante discusión y consulta con el coautor hasta que se llegó a un acuerdo. Se contactó con los investigadores principales de dos de los ensayos (71, 72) por discrepancias respecto a los datos. Estas se resolvieron en solo uno de los dos casos (71).

Para cada estudio individual, se registró la siguiente información:

- Características del estudio (autor, centro, financiación, conflicto de interés, número de registro del ensayo, diseño del estudio, período de recogida de datos, criterios de inclusión y exclusión).
- Características de la población (número de participantes, edad, sexo, estadio de la enfermedad, tipo y localización del tumor, tamaño del tumor, tratamientos antes de la intervención, tratamientos simultáneos, tratamientos después de la intervención).
- Características de la intervención y el control (dispositivo, abordaje, orientación sobre técnicas de imagen, intención de IRE, comparador, estancia hospitalaria y duración del seguimiento).
- Resultados:
 - » Criterios de valoración de la efectividad: éxito del procedimiento, supervivencia global (después del diagnóstico y después de la IRE), supervivencia específica del cáncer, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la recidiva, tiempo hasta la progresión, tiempo hasta la recidiva local, calidad de vida relacionada con la salud y dolor.

- » Criterios de valoración de la seguridad: complicaciones relacionadas con el procedimiento, eventos adversos y mortalidad específica de la intervención.

No fue posible metodológicamente realizar un metanálisis o una agrupación de los datos, debido a la gran variabilidad entre los ensayos en cuanto a las características de la población, tamaño tumoral, tratamientos anteriores, simultáneos y posteriores, y la duración del seguimiento, entre otros. En consecuencia, los datos se sintetizaron en forma narrativa utilizando estadística descriptiva para resumir las medidas cuantitativas.

Los subanálisis propuestos por abordaje (cirugía abierta, laparoscópico o percutáneo) o el tratamiento recibido (QT y/o RT) o por la intención de IRE (ablación o acentuación de márgenes) no fueron posibles para ninguna de las preguntas debido a la falta de datos comparativos directos y a la imposibilidad de realizar un análisis agregado, dada la gran variabilidad de los estudios incluidos.

Las variables continuas se han presentado como media con la desviación estándar (SD) y/o como mediana con el rango intercuartílico (IQR) o con rango. Las variables cualitativas se señalan como frecuencias o porcentajes. Siempre que fue posible, los datos reflejados en diferentes medidas se transformaron a un formato estadístico o descriptivo habitual.

Cuando los autores no informaban sobre resultados de supervivencia, pero sí proporcionaban datos individuales, se realizó un análisis de Kaplan-Meier para cada estudio (71-74). En cinco casos (7, 75-78), los investigadores solicitaron datos adicionales para calcular los resultados de supervivencia. Esta información solo se obtuvo en dos de los ensayos (75, 77). Para calcular la supervivencia y la recidiva/progresión solo se tuvieron en cuenta a pacientes tratados con éxito.

Los eventos adversos (EA) se clasificaron en los grados I, II, III, IV o V clases 1, 2, 3 y 4 según la escala CTCAE, la escala Dindo-Clavien, el sistema de clasificación de la SIR u otros. Los grados III, IV y V corresponden a los eventos adversos graves y los grados II o I a los leves. Cuando los EA o las complicaciones no se encontraban clasificados, se registraron en tablas como «otros eventos/complicaciones adversas». Siempre que fue posible, se proporcionó el número de pacientes que experimentaron EA. Se registraron los EA relacionados o no con la IRE. Cuando el artículo no proporcionaba esta información, los EA se clasificaron como relacionados con la IRE.

Los datos se agruparon y tabularon siguiendo la orientación sobre realización de síntesis narrativas del *Economic and Social Research Council* (ESRC, Consejo de Investigación Económica y Social del Reino Unido) (79) y la orientación del Grupo de revisión Cochrane de Consumidores y Comunicación sobre síntesis y análisis de la información (80).

3.4 Valoración de la calidad

La valoración de la calidad de los estudios incluidos para efectividad y seguridad se realizó de acuerdo con las directrices de EUnetHTA (70). El riesgo de sesgo de cada estudio se evaluó utilizando la lista de verificación del *Institute of Health Economics (IHE-20)* (81) para los estudios de un solo brazo (series de casos) y la escala *Risk of Bias in Non-randomised studies (ROBINS-I, Riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados - de intervenciones)* para los ensayos no aleatorizados (82).

La calidad del cuerpo de la evidencia se evaluó empleando el sistema de valoración GRADE. El equipo de autores realizó la evaluación del riesgo de sesgo y la evaluación GRADE de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

No se utilizó una herramienta de evaluación de la calidad para los apartados de descripción de la técnica y de la enfermedad, aunque la información se validó comparando y contrastando la información procedente de múltiples fuentes (fabricante, búsqueda bibliográfica, páginas web oficiales y búsquedas generales en Internet). La información fue sintetizada de manera descriptiva.

También se utilizaron múltiples fuentes para validar las fuentes de información, posiblemente sesgadas, para el apartado de cuestiones organizativas. Se realizó un análisis descriptivo.

3.5 Participación del paciente

En el presente informe participó un representante de pacientes, reclutado a través de una organización de pacientes, así como dos pacientes individuales. Se contactó con el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) para involucrar al representante de pacientes durante la fase de definición del alcance del informe. La presidenta y fundadora de GEPAC fue la persona que actuó como representante de pacientes, siendo responsable de revisar la pregunta PICO preliminar y el borrador del protocolo del proyecto.

La identificación de pacientes se realizó a través del *Servizo de Atención ao Cidadán e ao Paciente* del *Servizo Galego de Saúde de Galicia* (SERGAS, Servicio Gallego de Salud). Este se responsabilizó del contacto preliminar con un especialista en cirugía hepatobiliar, el cual organizó las reuniones con los pacientes. Como la IRE no se realiza en nuestro entorno, se abrió la participación a pacientes con cáncer de páncreas o hepático que se hubiesen sometido a otros métodos ablativos, ya que generalmente las experiencias con la enfermedad y los métodos de ablación serían compartidas. Se realizaron dos entrevistas semiestructuradas con dos pacientes que habían sufrido cáncer hepático y que se habían sometido a una ablación previa por microondas. El facultativo consideró que no sería posible entrevistar a pacientes con LAPC debido a su general mal estado de salud. El cuestionario de preguntas de la entrevista se basó en la plantilla *HTAi Patient Group Submission Template- Non Medicines* (83), seleccionando aquellos ítems de interés y redefiniéndolos de acuerdo con la intervención. El autor principal dirigió las dos reuniones, ambas de una hora de duración, después de haber recibido la formación adecuada. Las reuniones, que se mantuvieron en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, fueron grabadas y transcritas con la aprobación de los participantes. La extracción de los criterios que los pacientes consideraban relevantes fue realizada por un autor (de Avalia-t) y verificada por un segundo autor (de Avalia-t). No se utilizó ningún método de análisis de datos dada la estructura simple de la entrevista. No se necesitó ninguna aprobación ética. Se les pidió a los pacientes que firmaran un consentimiento informado. Los resultados relevantes se incorporaron en el informe donde correspondiese.

3.6 Descripción de la evidencia utilizada

Cáncer de páncreas

La evidencia de los apartados de efectividad y seguridad para el cáncer de páncreas procede de un ensayo clínico prospectivo no aleatorizado (análisis comparado mediante puntuación de propensión) y siete ensayos prospectivos de un solo brazo. La tabla 5 resume las principales características de los estudios incluidos. Una descripción detallada de estas, puede encontrarse en la publicación de EUnETHA (1), disponible en el siguiente enlace: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/07/Final-draft_OTCA15.pdf.

Tabla 5: Principales características de los estudios incluidos sobre cáncer de páncreas

Autor y año o nombre del estudio	Tipo de estudio	Número de pacientes tratados con IRE	Intervención	Principales variables de resultado	Incluidas en el dominio de efectividad clínica y/o seguridad
Huang, 2018 (75)	Estudio prospectivo de un solo brazo	70	IRE abierta e IRE laparoscópica	Éxito del procedimiento, supervivencia global, supervivencia libre de progresión, complicaciones	Efectividad y seguridad
Scheffer, 2017 (78)	Estudio prospectivo de un solo brazo	25	IRE percutánea	Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión local, dolor, calidad de vida, complicaciones	Efectividad y seguridad
Mansson, 2016 (74)	Estudio prospectivo de un solo brazo	24	IRE percutánea	Supervivencia global, tiempo hasta recidiva local, complicaciones	Efectividad y seguridad
Lambert, 2016 (77)	Ensayo comparado no aleatorizado (análisis de pareamiento mediante puntuación de propensión)	21	IRE abierta y percutánea	Supervivencia global, calidad de vida, complicaciones	Efectividad y seguridad
Kluger, 2016 (76)	Estudio prospectivo de un solo brazo	50	No reportado	Supervivencia global, tiempo hasta recidiva local, complicaciones	Efectividad y seguridad
Paiella, 2015 (72)	Estudio prospectivo de un solo brazo	10	IRE abierta	Supervivencia global, calidad de vida, complicaciones	Efectividad y seguridad
Belfiore, 2015 (73)	Estudio prospectivo de un solo brazo	20	IRE percutánea	Supervivencia global, complicaciones	Efectividad y seguridad
Martin, 2012 (7)	Estudio prospectivo de un solo brazo	27	IRE abierta y percutánea	Éxito del procedimiento, complicaciones	Efectividad y seguridad

Abreviaturas: IRE = electroporación irreversible.
Fuentes: [(7, 72-78)]

Según el sistema GRADE, la calidad de la evidencia fue muy baja para las variables de efectividad y seguridad. La mayor parte de la evidencia procede de pequeños ensayos de un solo brazo muy sesgados, y se plantean serias dudas sobre consistencia y aplicabilidad. El único ensayo comparativo que se incluyó de LAPC es un pequeño ensayo pareado por propensión que compara la IRE con la cirugía no curativa (77). El riesgo de sesgo de este ensayo se clasificó como crítico, a causa de la elevada posibilidad de confusión, dada la selección poco clara de los pacientes y el posible desequilibrio entre el grupo de intervención y el de control en cuanto a tratamientos coadyuvantes y cointervenciones.

Cáncer de hígado

La evidencia de los apartados de efectividad y seguridad para el cáncer de hígado procede de siete ensayos prospectivos de un solo brazo. La tabla 6 resume las principales características de los estudios incluidos. Una descripción detallada de estas, puede encontrarse en la publicación de EUnEHTA, disponible en el siguiente enlace: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/07/Final-draft_OTCA15.pdf.

Tabla 6. Principales características de los estudios incluidos sobre cáncer de hígado

Autor y año o nombre del estudio	Tipo de estudio	Número de pacientes tratados con IRE	Intervención	Principales variables de resultado	Incluidas en el dominio de efectividad clínica y/o seguridad
Frühling, 2017 (71)	Estudio prospectivo de un solo brazo	30	IRE percutánea	Recidiva local, complicaciones	Efectividad y seguridad
Distelmaier, 2017 (84)	Estudio prospectivo de un solo brazo	29	IRE percutánea	Éxito del procedimiento, recidiva local, complicaciones	Efectividad y seguridad
Niessen, 2016 (85)	Estudio prospectivo de un solo brazo	34	IRE percutánea	Éxito del procedimiento, tiempo hasta recidiva local, complicaciones	Efectividad y seguridad
Granata, 2016 (86)	Estudio prospectivo de un solo brazo	20	IRE percutánea	Éxito del procedimiento, complicaciones	Efectividad y seguridad
Eller, 2015 (87)	Estudio prospectivo de un solo brazo	14	IRE percutánea	Recidiva local, complicaciones	Efectividad y seguridad

Autor y año o nombre del estudio	Tipo de estudio	Número de pacientes tratados con IRE	Intervención	Principales variables de resultado	Incluidas en el dominio de efectividad clínica y/o seguridad
Eisele, 2014 (6)	Estudio prospectivo de un solo brazo	13	IRE percutánea, laparoscópica y abierta	Éxito del procedimiento, recidiva local	Efectividad
Cheung, 2013 (88)	Estudio prospectivo de un solo brazo	11	IRE percutánea	Éxito del procedimiento, recidiva local, complicaciones	Efectividad y seguridad

Abreviaturas: IRE = electroporación irreversible.
Fuentes: [(6, 71, 84-88)]

Según GRADE, la calidad de la evidencia para el cáncer de hígado fue también muy baja para las variables de efectividad y de seguridad. La evidencia procede de siete ensayos pequeños de un solo brazo que muestran un importante riesgo de sesgo, y se plantean grandes dudas sobre consistencia y aplicabilidad. Los criterios de selección de los pacientes son poco claros en la mayoría de los estudios y muchos carecen de información sobre las cointervenciones o pérdidas de seguimiento.

4 Resultados

4.1 Efectividad

Las variables que se consideraron críticas para evaluar la efectividad fueron supervivencia global, supervivencia específica del cáncer, supervivencia libre de enfermedad y de progresión, tiempo hasta la progresión, tiempo hasta la recurrencia, tiempo hasta la recidiva local y calidad de vida y dolor, ya que estos reflejan las principales metas del tratamiento.

Cáncer de páncreas

- *Estudios incluidos*

La búsqueda sistemática se restringió a ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados y a estudios prospectivos observacionales. Un total de 8 estudios reunieron los criterios de selección. No se encontraron ensayos controlados aleatorizados. Uno de los estudios incluidos era un ensayo controlado no aleatorizado (pareado mediante puntuación de propensión) (77). Se consideró que el resto de los estudios tenían un diseño prospectivo de un solo brazo (series de casos), aunque esto fue dudoso en tres casos (7, 74, 75). En la tabla 7 y 8 se proporciona un resumen de las principales características de los estudios incluidos.

Los estudios incluidos se publicaron entre 2012 y 2018. Los estudios procedían de la República Checa (n = 1), Países Bajos (n = 1), Suecia (n = 1), Estados Unidos (n = 2), Italia (n = 2) y países de Asia oriental (Taiwán, Singapur, Corea, China). Todos excepto dos (7, 75) describían experiencias en un único centro. La seguridad/complicaciones del procedimiento o viabilidad fueron el principal objetivo en cinco de estos estudios (72, 75-78). Los resultados relativos a la eficacia incluyeron el control de la enfermedad, la progresión local, la supervivencia libre de eventos o de progresión, la supervivencia global y el alivio del dolor.

- *Características del paciente*

En conjunto, los estudios incluidos proporcionaron resultados sobre 247 pacientes tratados con IRE. El tamaño de la muestra de los estudios incluidos varió entre 10 y 70 pacientes (tabla 7 y 8).

El estudio comparativo no aleatorizado (77) incluyó a 21 pacientes en estadio III de la AJCC que fueron tratados con IRE. Estos pacientes se compararon con 32 pacientes que se sometieron a algún tipo de cirugía no curativa, como laparotomía exploratoria, resección no radical, bypass, colecistectomía o biopsia percutánea solamente. Todos los pacientes incluidos tenían un buen estado funcional, valorado mediante la escala *Karnofsky Performance Scale* (KPS, escala del estado funcional de Karnofsky) ≥ 80). La edad media de los pacientes era de 68 años en el grupo de IRE y 65,2 en el grupo de control ($p \leq 0,22$). Las mujeres representaron el 52,4 % de estos en el grupo de IRE y el 31,3 % en el grupo de control ($p = 0,10$). En ambos grupos, la mayoría de los tumores eran adenocarcinomas (76 % vs 69 %) localizados en la cabeza del páncreas (81 % vs 75 %). Todos los tumores eran $\leq 6,5$ cm. En el grupo de IRE se administró quimioterapia neoadyuvante al 23,8 % de los pacientes y el 33,3 % recibió quimioterapia después de la IRE. Algunos pacientes del grupo de control habrían recibido quimioterapia (porcentaje no proporcionado en la publicación). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 8,19 meses (rango 1,25-26,8).

Los siete estudios prospectivos observacionales de un solo brazo reclutaron a 226 pacientes tratados con IRE. La mediana de edad de los pacientes osciló entre los 61 y 70 años (el estudio de Huang (75) no proporcionó información sobre la edad). A partir de la información de los artículos, se consideró que todos los pacientes tenían LAPC confirmado histológicamente/biopsia definido según el sistema TNM de la NCCN o la AJCC. A excepción de Kluger et al. (76), los estudios incluyeron solo a pacientes con enfermedad no resecable antes de la QT/QRT. La mayoría padecían adenocarcinomas localizados en la cabeza del páncreas. El tamaño del tumor oscilaba entre $\leq 3-6,5$ cm. Los pacientes con enfermedad grave o completamente discapacitados fueron normalmente excluidos. (74, 76-78). Mansson et al. (74) restringieron la inclusión a individuos con una supervivencia esperada de ≥ 3 meses. En el estudio de Martin et al. (7) todos los pacientes tenían dolor severo previo a la IRE.

La mayoría de los pacientes recibieron QT y/o QRT antes de la IRE y la QT también se le administró a algunos de los individuos después de la IRE en varios ensayos (72-75, 77) utilizando diferentes pautas y programas de tratamiento. En dos de los estudios, los pacientes que descendieron de estadio TNM recibieron cirugía (73, 76). En el estudio de Huang et al. (75), solo se incluyeron a los pacientes que no experimentaron una progresión de la enfermedad después de la quimioterapia. Scheffler et al. (78) excluyeron a los sujetos que podrían descender con éxito de estadio TNM a un

tumor resecable, y Paiella et al.(72) estudiaron solamente aquellos que no respondían a los tratamientos estándar.

Dos de los estudios declararon tener un conflicto de interés (7,78).

- *Procedimiento*

La IRE se llevó a cabo utilizando el Sistema Nanoknife (Angyo Dynamics Inc. Latham, Nueva York) en todos los casos. Los pacientes se abordaron mediante cirugía abierta (7,72,75,77) en cuatro de los ensayos incluidos (≥ 90 % de los pacientes) y por vía percutánea en tres ensayos (73,74,78); faltando esta información en un estudio (73,74,76,78). En términos generales, el abordaje con cirugía abierta se utilizó en 120 procedimientos (48,6 %), el abordaje percutáneo en 72 (29,1 %) y el abordaje laparoscópico en 5 (2,0 %). La técnica de imagen utilizada fue US en 4 estudios y TAC en 2.

En la mayor parte de los casos, la IRE se realizó con intención ablativa. En dos estudios, la IRE se administró para acentuación de márgenes o para control primario (7,76). Kluger et al. (76) trataron a tres pacientes con una segunda IRE. El número de agujas utilizadas para la IRE varió entre 2-6 (media 3-4). La duración media del procedimiento en los estudios que utilizaron principalmente cirugía abierta osciló entre 79 y 165 minutos (7,72,75,77). No se indicó la duración del abordaje percutáneo, excepto en el caso de dos pacientes incluidos en el estudio de Lambert et al. (26 minutos) (77).

En tres de los estudios, también se realizaron procedimientos adicionales en el momento de la IRE, incluidos una gastroyeyunostomía, by-pass doble, colecistectomía, gastroenteroanastomosis y hepáticoyeyunoanastomosis (7,76,77).

- *Seguimiento*

Siete de los ocho estudios incluidos presentan un seguimiento medio de ≤ 12 meses. El seguimiento más prolongado en los estudios incluidos fue de 28,1 meses (75) y el más breve 3 meses (7).

Cáncer de hígado

- *Estudios incluidos*

La búsqueda sistemática se restringió a ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados y a estudios prospectivos observacionales. No se

encontraron ensayos controlados aleatorizados. Un total de siete estudios prospectivos de un solo brazo reunieron los criterios de selección. Los ensayos fueron experiencias de un solo centro llevadas a cabo en Suecia (n = 1), Alemania (n = 4), Italia (n = 1) y Australia (n = 1). Los estudios incluidos se publicaron entre 2013 y 2017. Seis ensayos reflejaron resultados de efectividad y seguridad y uno solamente sobre resultados de efectividad. En la tabla 7 y 8 se proporciona un resumen de las principales características de los estudios incluidos.

- *Características del paciente*

Los siete estudios incluidos reclutaron a 151 pacientes con 220 lesiones tratadas con IRE. El tamaño de la muestra de los ensayos varió entre 11 y 34 pacientes (media $20,57 \pm 8,84$). La edad media de los pacientes referidos en los ensayos osciló entre 59,4 y 70 años. Las mujeres representaban el 30 % de la población. Todos los pacientes tratados padecían tumores hepáticos no reseables que no eran adecuados para la ablación térmica (RFA, ablación por microondas o crioablación) debido a que estaban localizados cerca de vasos hepáticos o portales mayores, conductos biliares o de estructuras importantes periféricas. Todos los pacientes presentaron <3 de lesiones malignas, normalmente de ≤ 3 cm. Dos estudios restringieron la inclusión a tumores HCC primarios (86, 88); el resto incluían tumores primarios y secundarios, principalmente metástasis hepáticas colorrectales. Otros dos estudios restringieron la inclusión a pacientes con buen estado funcional (71, 86). Todos los pacientes incluidos en los dos estudios que abordaron únicamente tumores primarios tenían hepatopatía crónica, con Child Pugh Clase A (86) y Child Pugh Clase A y B (88). Excepto Niessen et al. (25), que informaron de pacientes con Child Pugh A, B y C, ninguno de los demás estudios proporcionó información sobre la función hepática. El estadio tumoral de los tumores de HCC primarios solo se proporcionó en un estudio (estadio A clasificación BCLC) (86).

Cuatro estudios (6, 71, 85, 87) señalaron que los pacientes habían recibido varios tratamientos antes de la IRE, incluidos tratamientos quirúrgicos, ablación por RFA/ microondas (MWA), braquiterapia, RT y TACE, entre otros.

Solo el estudio de Cheung (88) manifestó un potencial conflicto de interés, ya que el equipamiento de investigación fue proporcionado por Angiodynamics.

- *Procedimiento*

Nanoknife fue el sistema utilizado en todos los casos. En seis de los siete estudios, la IRE se realizó por vía percutánea. En términos generales, el abordaje percutáneo se utilizó en 145 pacientes (96 %), el laparoscópico en 4 (2,6 %) y la cirugía abierta en 2 (1,3 %).

En todos los estudios, la IRE tuvo intención ablativa y se utilizó TAC o US como técnica de imagen. El número de agujas utilizadas varió entre 2-6. La duración media del procedimiento percutáneo varió entre 1 y 5 horas. Eisele et al. (6) apuntaron un tiempo medio de procedimiento de 4 horas cuando se utilizaba el abordaje abierto, y 2,58 horas para el abordaje laparoscópico.

- *Seguimiento*

El seguimiento medio fue ≤ 18 meses en 4 estudios (6, 85-87). El seguimiento más breve se observó en el estudio de Granata et al. (86), con 6 meses de seguimiento. Los tiempos de seguimiento más prolongados se reportaron en los estudios de Fruhling et al. (71) con una mediana de tiempo de 22,3 meses (rango 2,5-55,6) y de Distelmaier et al. (84), con un tiempo medio de 24 ± 7 .

Tabla 7. Evidencia empleada para la efectividad en el cáncer de páncreas (estudios comparativos)

Autores, año, país, características del estudio	Estado tumoral	Número de pacientes	Seguimiento (mediana (rango))	Tratamientos adyuvantes	Abordaje	Éxito de la intervención	Supervivencia global (IC 95 %)	Supervivencia libre de progresión (IC 95 %)	Tiempo hasta la recurrencia (IC 95 %)		Calidad de vida relacionada con la salud y dolor
									Hasta la progresión	Hasta la recidiva local	
Lambert, 2016, República checa (77) Ensayo controlado no aleatorizado (análisis de pareamiento mediante puntuación de propensión)	Estado III LAPC	21	8,19 m (1,25-26,84) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • QT antes de IRE: 23,8 % (n = 5) • QT después de IRE: 33,3 % (n = 7) 	Cirugía abierta: 90,5 % (n = 19) Percutáneo: 9,5 % (n = 2)	-- <i>[El tamaño de los tumores no cambió después de IRE]</i>	Mediana 10,03 m (5,26,-15,39) ¹ <ul style="list-style-type: none"> • 3 m: 90,48 (67,00-97,53)¹ • 6 m: 75,00 (49,81-88,80)¹ • 12 m: 47,62 (24,37-67,71)¹ • 18 m: 13,61 (2,33-34,71)¹ 	--	--	81 % del tiempo después de IRE KPS ≥ 70 (IQR: 65-98)	
2012-2014	Cohorte pareada: Estado III LAPC	32	--	Pacientes que se habían sometido a algún tipo de cirugía o a biopsia percutánea solo, con o sin QT	NA	NA	Mediana 9,3 m	--	--	74 % del tiempo después de cirugía KPS ≥ 70 (IQR: 14-88)	
								HR: 0,54 (p = 0,053)			p = 0,076

Los resultados se refieren al tiempo desde la IRE hasta el evento de interés. Cuando se refieren al tiempo después del diagnóstico, se indicó en el texto.

Los datos en cursiva se refieren a variables no consideradas en la pregunta PICO.

¹Calculado con datos individuales proporcionados por el autor

Abreviaturas: HR = hazard ratio; IQR = rango intercuartílico; IRE = electropropración irreversible; KPS = escala del estado funcional de Karnofsky; LAPC = cáncer de páncreas localmente avanzado; m = meses; NA = no aplicable; P = progresión; QT = quimioterapia; SG = seguimiento.

Fuentes: (77).

Tabla 8. Evidencia empleada para la efectividad en el cáncer de páncreas (estudios de un solo brazo)

Autores, año, país, características del estudio	Estado tumoral	Número de pacientes	Seguimiento	Tratamientos adyuvantes	Abordaje	Éxito de la intervención	Supervivencia global (IC 95 %)	Supervivencia libre de progresión (IC 95 %)	Tiempo hasta la recurrencia (IC 95 %)		Calidad de vida relacionada con la salud y dolor
									Hasta la progresión	Hasta la recidiva local	
Huang, 2018, China (75) Estudio prospectivo de un solo brazo 2012-2015	Estadio III LAPC (AJCC)	70	Mediana 28,1 m	QT /QRT antes y después de IRE: 100 % (n = 70)	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía abierta: 92,9 % (n = 65) • Laparoscópica: 7,1 % (n = 5) 	- [ablación completa 100 % (90-D después de IRE)]	Mediana 22,6 m (19,60-25,60); Rango 6,6-52,3 ³² <ul style="list-style-type: none"> • 3 m: 100 % • 6 m: 100 % • 12 m: 90 % • 24 m: 37 % 	Mediana 15,4 m (rango 5,3-52,3)	-- [PD: 34,2 % (mediana SG 28,1 m)]	-- [RL: 8,6 % (mediana SG 28,1 m)]	--
Scheffer, 2016, Países Bajos (78) Estudio prospectivo de un solo brazo 2014-2015	LAPC (NCCN)	25	Mediana 12 m (QR: 7-16)	QT antes de IRE: 100 % (n = 25)	Percutánea: 100 % (n = 25)	- [proceso 100 % satisfactorio]	Después de IRE: mediana 11 m (9-13) Después de diagnóstico: 17 m (10-24)	Después de IRE: mediana 8 m (4-12) Después de diagnóstico: 15 m (10-20)	--	Mediana 12 m (8-16)	QLQ-C30 y QLQ-PAN26 <ul style="list-style-type: none"> • 6 s: apetito reducido (p = 0,048) • 3 m: función general disminuida (p = 0,040) • 6 m: función general disminuida (p = 0,028) • 6 m: sensación o debilidad en brazos y/o piernas (p = 0,031) • 6 m: problemas de indigestión (p = 0,007) DOLOR <ul style="list-style-type: none"> • 1 d: mediana 2 (rango 0-5) • 6 s: impacto del dolor en (a) la deambulación (p = 0,016), (b) trabajo normal (p = 0,039), y (c) actividades cotidianas (p = 0,023). • 6 m: aumento dolor y fue más difícil de tratar con analgésicos (p = 0,039)

Mansson, 2016, Suecia (74) Estudio prospectivo de un solo brazo Periodo de recogida de datos no señalado	LAPC (equivalente NCCN)	24	Mediana 6,96 m (rango: 1,12-18,75)	<ul style="list-style-type: none"> • QT + QRT antes de IRE: 29,2 % (n = 7) • Solo RT antes de IRE: 12,5 % (n = 3) • Solo QT después de IRE: 8,3 % (n = 14) • QT después de IRE: 58,3 % (n = 14) 	Percutánea: 100 % (n = 24)	--	Mediana 6,95 m (6,79-11,1) ³ <ul style="list-style-type: none"> • 3 m: 95,83 % (73,92-99,40) • 6 m: 58,33 % (36,45-74,99) • 12 m: 29,55 % (12,45-48,99) Después de diagnóstico: 17,5 m (13,18-21,83)	Mediana 3,19 m (2,14-6,18) ³ <ul style="list-style-type: none"> • 3 m: 58,33 % (36,45-74,99) • 6 m: 33,33 % (15,90-51,87) 	Mediana 3,32 m (2,30-6,38) ³	Mediana 6,81 m (4,87-8,78) ³ [RL: 58,3 %]	-
Kluger, 2016, Estados Unidos (76) Estudio prospectivo de un solo brazo Desde octubre 2012 en adelante	LAPC (NCCN)	Ablación					Mediana 7,71 m (6,03-12,0)	--	--	--	--
		Acentuación de márgenes									
						--	--	--	--	--	--
		Total									
		50	Mediana 8,69 m (IOR: 0,26-16,26)	<ul style="list-style-type: none"> • QT antes de IRE: 92 % (n = 46) • RT antes de IRE: 78 % (n = 39) 	--	--	Mediana 12,03 m (7,71-23,12)	--	--	Mediana 8,6 m (5,51- no alcanzado) [RL: 11 % (SG 8,69 m)]	--

Paella, 2015, Italia (72) Estudio prospectivo de un solo brazo junio 2011-diciembre 2011	LAPC (equivalente NCCN)	10	Mediana 7,6 m	<ul style="list-style-type: none"> • QT antes de IRE: 100 % (n = 10) • RT antes de IRE: 40 % (n = 4) • QT después de IRE: 30 % (n = 3) 	Cirugía abierta: 100 % (n = 10)	-- [IRE 100 % satisfactoria]	Mediana 4,3 m (2,9-10,1) [Mediana 7,5 (24,95-10,03)] ³ <ul style="list-style-type: none"> • 3 m: 90 % (47,30-98,53) • 6 m: 50 % (18,36-75,32) • 12 m: 20 % (3,09-47,47) Después de diagnóstico: 12,5 m (8,5-24,1) [Mediana: 16,79 (12,40-21,18)] ³	--	--	EORTC QLQ 30/PAN26: <ul style="list-style-type: none"> • Preoperatoriamente: 58,3 • s: 37,5 • m: 33,5 KPS: <ul style="list-style-type: none"> • Valoración inicial: 100 • 30 d: 80 • 60 d: 77,5 • 90 d: 70 Dolor (Escala analógica visual): <ul style="list-style-type: none"> • Valoración inicial: 0,5 • 30 d: 3 • 60 d: 4 • 90 d: 1
Belfiore, 2015, Italia (73) Estudio prospectivo de un solo brazo abril 2013-junio 2014	LAPC (NCCN)	20	Mediana 8,55 m (rango 3-14) ³	100 % QT después de IRE (n = 20)	Percutánea: 100 % (n = 20)	-- [IRE 100 % satisfactoria]	Mediana 12,95 m (11,57-14,33) <ul style="list-style-type: none"> • 3 m: 95 % (69,5, 99,3) 3 • 6 m: 90 % (65,6, 97,4) 3 • 12 m: 90 % (65,6, 97,4) 3 	--	--	Dolor antes de IRE: 5 puntos (rango 3-9)
Martin, 2012, Estados Unidos (7) Estudio prospectivo de un solo brazo diciembre 2009-marzo 2011	Estadio III LAPC (AJCC)	27	90 d	QT y/o RT antes de IRE: 85 % (n = 23)	Cirugía abierta: 96,3 % (n = 26) Percutánea: 3,7 % (n = 1)	96,3 % (90-d después de IRE) [un paciente fallecido] ⁴	-- [Después de SG de 90 d: 100 %]	--	--	Dolor antes de IRE: 5 puntos (rango 3-9)

Los resultados se refieren al tiempo desde la IRE hasta el evento de interés. Cuando se refieren al tiempo después del diagnóstico, esto se ha indicado en el texto.

Los datos en cursiva se refieren a variables no consideradas en la pregunta PICO.

¹Éxito del procedimiento definido como «ablación completa», sin tumor residual con realce por contraste mediante pruebas de imagen dinámicas después de 3 meses.

²Datos proporcionados por el autor

³Calculado con datos individuales proporcionados en el artículo

⁴Éxito del procedimiento definido como la capacidad de proporcionar la terapia programada en la sala de operaciones y no tener evidencia de tumor residual a los 3 meses

Abreviaturas: AJCC = American Joint Committee on Cancer; d = días; IQR = rango intercuartilico; IRE = electroporación irreversible; LAPC = cáncer de páncreas localmente avanzado; m = meses; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; P = progresión; PD = progresión a distancia; QT = quimioterapia; QRT = quimiorradioterapia; RL = recidiva local; RT = radioterapia; s = semanas; SG = seguimiento.

Tabla 9: Evidencia empleada para la efectividad en el cáncer de hígado (estudios de un solo brazo)

Autores, año, países, características del estudio	Estado tumoral	Número de pacientes	Seguimiento	Tipo de tumor	Abordaje	Éxito de la intervención (IC 95 %)	Supervivencia global (IC 95 %)	Supervivencia libre de progresión (IC 95 %)	Tiempo hasta la recurrencia (IC 95 %)		Calidad de vida relacionada con la salud y dolor															
									Hasta la progresión	Hasta la recidiva local																
Frühling, 2017, Suecia (71) Estudio prospectivo de un solo brazo septiembre 2011-septiembre 2014	--	30	Mediana 22,3 m (rango: 2,5-55,6)	<ul style="list-style-type: none"> TP: HCC (21,1 %, n = 8) TS: CRLM (60,5 %, n = 23), otros (18,4 %, n = 7) 	Percutánea: 100 % (n = 30)	--	Media 37,92 m (30,28-45,57) ¹ <ul style="list-style-type: none"> • 3 m: 96,67 % (78,61-99,52)¹ • 6 m: 96,67 % (78,61-99,52)¹ • 12 m: 89,76 % (71,51-96,58)¹ • 18 m: 69,05 % (48,93-82,54)¹ • 24 m: 65,21 % (44,92-79,58)¹ 	--	--	% RL: <table border="1" data-bbox="425 129 631 305"> <tr> <td></td> <td>3 m</td> <td>6 m</td> </tr> <tr> <td>Todos los tumores</td> <td>21.1 %</td> <td>94.2 %</td> </tr> <tr> <td>CRLM</td> <td>26.1 %</td> <td>47.8 %</td> </tr> <tr> <td>HCC</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>28.6 %</td> <td>28.6 %</td> </tr> </table>		3 m	6 m	Todos los tumores	21.1 %	94.2 %	CRLM	26.1 %	47.8 %	HCC	0 %	0 %	Otros	28.6 %	28.6 %	--
	3 m	6 m																								
Todos los tumores	21.1 %	94.2 %																								
CRLM	26.1 %	47.8 %																								
HCC	0 %	0 %																								
Otros	28.6 %	28.6 %																								
Distelmaier, 2017, Alemania (84) Estudio prospectivo de un solo brazo febrero 2012-junio 2015	--	29	Media 24 m (SD = 7)	29 pc, 43 t: <ul style="list-style-type: none"> • TP: HCC (2 pc, 4 t) • TS: pecho (4 pc, 4 t), colorrectal (13 pc, 21 t), colangiocelular (2 pc, 4 t), páncreas (2 pc, 2 t), melanoma (1 pc, 1 t), mesotelioma (1 pc, 1 t), esofágico (2 pc, 2 t), renal (1 pc, 3 t), estroma gastrointestinal (1 pc, 1 t) 	Percutánea: 100 % (n = 29)	--	--	--	--	--	--															

Niessen, 2016, Alemania (85) Estudio prospectivo de un solo brazo diciembre 2011- Junio 2011	--	34	Mediana 13,9 m (rango: 1,8-19,5)	34 pc, 65 t: • TP: HCC: 15 pc, 33 t • TS: colorrectal (12 pc, 22), colangiocelular (4 pc, 5 t), testicular (1 pc, 2 t), neuroendocrino (2 pc, 3 t)	Percutánea: 100 % (n = 34)	-- [Por t: 95,4 % (6 s después de IRE)]3	--	--	Mediana 15,6 m	Por t: media 15,5 m Supervivencia libre de RL: • 3 m: 87,4 % • 6 m: 79,8 % • 12 m: 74,8 %	--
Granata, 2016, Italia (86) Estudio prospectivo de un solo brazo enero 2012 – julio 2013	Estadio A (clasificación BCLC)	20	6 m	24 TP: HCC bien diferenciado (83,3 %), nódulo moderadamente diferenciado (12,5 %), lesión poco diferenciada (4,17 %)	Percutánea: 100 % (n = 20)	-- [Por t: 91,7 % (1 m después de IRE)]4	--	--	--	--	--
Eller, 2015, Alemania (87) Estudio prospectivo de un solo brazo Período de recogida de datos no señalado	--	14	Media 388 d (SD: 160; rango: 120-594 [entre 10 pc sin recidiva local])	14 pc, 18 t: • TP (21,4 %): HCC (78,6 %) • TS (78,6 %) neuroendocrino (1/14), célula escamosa (1/14), colorrectal (9/14)	Percutánea: 100 % (n = 14)	-- [Por t: 86 % (1-d después de IRE)]5	--	--	--	-- [P 50 % (media SG 388 d)]	-- [RL 17 % (media SG 388 d)]

Eisele, 2014, Alemania (6) Estudio prospectivo de un solo brazo Periodo de recogida de datos no señalado	--	13	Mediana 8 m (rango: 3-12)	14 t: • TP: HCC (5 pc, 5 t, 35,7 %), colangiocarcinoma intrahepático recurrente; (2 pc, 2 t, 14,3 %) • TS: metástasis hepática de carcinoma colorrectal (6 pc, 7 t, 42,9 %)	• Percutánea: 53,8 % (n = 7) • Laparoscópica: 30,8 % (n = 4) • Cirugía abierta: 15,4 % (n = 2)	-- [76,9 %] ^f Percutánea 57,1 % Laparoscópica 100 % Cirugía abierta 100 %	100 % • 3 m: 100 % • 6 m: 100 % • 12 m: 100 %	--	-- [P 20 % (media SG 8 m)]	--	--
Cheung, 2013, Australia (88) Estudio prospectivo de un solo brazo noviembre 2008-diciembre 2009	--	11	Media 18 (SD = 4; rango: 14-24)	18 t; HCC (100 %)	Percutánea: 100 % (154 intervenciones)	-- [54,5 % (1º y 2º IRE) [después de 6 m]] Por t: 72 %]	--	-- [RL 0 % (media SG 18 m)]	-- [Tiempo hasta PD: media 14 m (SD = 6)]	--	--

Los resultados se refieren al tiempo desde la IRE hasta el evento de interés. Cuando se refieren al tiempo después del diagnóstico, esto se ha indicado en el texto.

Los datos en cursiva se refieren a variables no consideradas en la pregunta PICO.

¹Calculado con datos individuales proporcionados en el artículo.

²Éxito de la ablación definido como ausencia de tumor residual y la zona de la ablación ha cubierto el tumor diana con un margen adecuado.

³Éxito técnico definido como la descarga con éxito de todos los pulsos programados sobre el volumen diana tal como habían sido calculados por el generador de IRE y alcance completo del tumor (evaluado mediante TAC o RMN realizada 6 semanas después de la ablación).

⁴Definido como «respuesta completa»; desaparición de cualquier reacte en todas las lesiones diana

⁵Definido como «respuesta completa»; desaparición de cualquier reacte en todas las lesiones diana

⁶No se proporciona definición

⁷Cheung; sin enfermedad residual o recurrencia en la zona tratada o directamente adyacente tras dos ablaciones con IRE

⁸Definido como «respuesta completa»; desaparición de cualquier reacte en todas las lesiones diana

Abreviaturas: BCLC = *Barcelona Clinic Liver Cancer*; CRIM = metástasis hepática de carcinoma colorrectal; d = día; m = meses; HCC = hepatocarcinoma; P = progresión; pc = pacientes; PD = progresión a distancia; QT = quimioterapia; RL = recidiva local; RR = recidiva regional; s = semanas; SD = desviación estándar; SG = seguimiento; t = tumores; TP = tumor primario; TS = tumor secundario.

Fuentes: [6, 7], 84-88].

4.1.1 Mortalidad

¿Cuál es el beneficio esperado de la IRE con respecto a la mortalidad?

Cáncer de páncreas

Supervivencia global

- *Supervivencia media después de la IRE*

El ensayo comparativo (77), señaló una mediana de supervivencia de 10,03 meses (IC 95 %: 5,26-15,39) en el grupo IRE y de 9,3 meses en el grupo de control (ver tabla 7). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos (HR 0,54; $p = 0,053$). La probabilidad de supervivencia en diferentes momentos (3, 6, 12 y 18 meses) calculada a partir de los datos proporcionados por los autores fue de 90,48 % (IC 95 %: 67,00-97,53), 75 % (IC 95 %: 49,81-88,80), 47,62 % (IC 95 %: 24,7-67,71) y 13,61 % (IC 95 %: 2,33-34,71), respectivamente. Estos datos no estaban disponibles para el grupo de control.

La mediana de supervivencia después de la IRE a partir de las estimaciones de Kaplan-Meier, varió entre 4,3 a 12 meses en cuatro de los ensayos incluidos de un solo brazo (72, 74, 76, 78) (ver tabla 8). Un estudio proporcionó solo la media, siendo esta de 12,95 meses (73). Otro estudio reflejó una supervivencia de 22,6 meses (75). Este ensayo mostró que la supervivencia fue significativamente más alta en los pacientes tratados con QT TS-1 (28,7 meses) comparada con los que recibieron gemcitabina (13,2 meses). Uno de los estudios no proporcionó información (7). Se halló que la mediana de supervivencia era significativamente más alta en el grupo de acentuación de márgenes en comparación con el grupo de tratamiento primario ($p = 0,01$; datos no proporcionados) en uno de los estudios incluidos (76).

La supervivencia global después de la IRE en distintos puntos (3, 6, 12 y 24) no se indicó en los estudios individuales, pero se pudo calcular a partir de los datos proporcionados en la publicación o proporcionados el autor del artículo. La supervivencia a los 3 meses estaba disponible en cuatro estudios (72-75) oscilando entre 90 % y 100 %. A los 6 meses osciló entre 50 % (IC 95 %: 18,36-75,32) (72) y 100 % (IC no proporcionado) (75). A los 12 meses osciló entre 20 % (IC 95 %: 3,09-47,47) (72) y 90 % (73, 75). El único estudio que señaló más de 12 meses, mostró una supervivencia del 37 % a los 24 meses (75).

- *Supervivencia media después del diagnóstico*

La supervivencia global media después del diagnóstico solo se pudo obtener en tres estudios (72, 74, 78). Varió entre 12,5 meses y 17,5 meses. La supervivencia a los 3 y 6 meses en dos de estos estudios (72, 74) fue del 100 %. A los 12 meses fue del 60 % (IC 95 %: 25,27-82,72) y 79,17 % (IC 95 %: 56,98-90,75). A los 18 meses, fue del 50 % (IC 95 %: 29,10-67,76; 18,36-75,32) y a 24 meses, 13,89 % (IC 95 %: 3,54-31,14) y 30 % (IC 95 %: 7,11-57,79).

Supervivencia específica del cáncer

No se informó sobre la supervivencia específica del cáncer.

Supervivencia libre de enfermedad

No se informó sobre la supervivencia libre de enfermedad.

Supervivencia libre progresión

Los tres estudios que reflejaron la supervivencia libre de progresión (SLP) después de la IRE (definida como el tiempo desde la intervención hasta la progresión radiológica o el fallecimiento) mostraron medianas de 15,4 meses (IC 95 %: 10-20) (75), 8 meses (IC 95 %: 4-12) (78) y 3,19 meses (IC 95 %: 2,14-6,18) (74). El análisis de Kaplan Meier a partir de los datos individuales de este último estudio apuntó una SLP a los 3 meses del 58,33 % (IC 95 %: 36,45-74,99) y 33,33 % (IC 95 %: 15,90-51,87) a los 6 meses. El único artículo que comunicó datos sobre SLP después del diagnóstico, mostró una mediana de SLP de 15 meses (IC 95 %: 10-20) (78).

Cáncer de hígado

Supervivencia global después de la IRE

La supervivencia global media después de la IRE en el único estudio con datos para calcularla (71), fue 37,92 meses (IC 95 %: 30,28-45,57) (ver tabla 9). La supervivencia fue 96,67 % a los 3 meses (IC 95 %: 78,61-99,52), 96,67 % (IC 95 % del 78,61-99,52) a los 6 meses, 89,76 % (IC 95 %: 71,51-96,58) a los 12 meses, 69,05 % (IC 95 %: 48,93-82,54) a los 18 meses y 65,21 % (IC 95 %: 44,92-79,58) a los 24 meses.

Supervivencia global después del diagnóstico

No hay datos disponibles para calcular la supervivencia después del diagnóstico

Supervivencia específica del cáncer

No se informó sobre la supervivencia específica del cáncer.

Supervivencia libre de progresión

No se informó sobre la supervivencia libre de progresión.

4.1.2 Morbilidad

¿Cómo afecta la IRE a los síntomas y hallazgos (gravedad, frecuencia) de la enfermedad?

La evidencia es insuficiente con respecto a los síntomas y hallazgos.

¿Cómo afecta la IRE a la progresión (o recurrencia) de la enfermedad?

Cáncer de páncreas

Éxito del procedimiento

El éxito del procedimiento, tal como se define en la PICO, era la capacidad de completar el procedimiento de IRE de acuerdo con lo previsto y la ausencia de cualquier tumor residual. Según esta definición, todos los pacientes tratados con IRE en el único estudio comparativo (77) se definirían como tratados sin éxito. Los autores explicaron que el tamaño del tumor no había cambiado después de la IRE (39 ± 10 mm vs 39 ± 14 mm, $p = 0,65$). Solo en cinco pacientes su tamaño había disminuido de tamaño más de 10 mm.

Uno de las series de casos reflejó el éxito definido según lo considerado en la PICO (7), siendo del 96,3 %. Este estudio definía el éxito de la ablación como la capacidad de administrar la terapia planificada en la sala de operaciones y ausencia de tumor residual a los 3 meses. Otro estudio hacía una definición que podría ser considerada como parcial o incompleta (75). Evaluaba la ablación completa del tumor 90 días después de la IRE, definida como ausencia de realce del contraste mediante pruebas de imagen dinámicas, siendo del 100 %. Tres estudios evaluaron solo el éxito técnico del procedimiento (72, 73, 78).

Tiempo hasta la progresión después de la IRE

El tiempo hasta la progresión (recidiva local + progresión distante) solo estuvo disponible en un estudio (74), siendo de 3,32 meses (IC 95 %: 2,30-6,38).

Tiempo hasta la recidiva local después de la IRE

La mediana de tiempo hasta la recidiva local fue de 12 meses (IC 95 %: 8-16) en el estudio de Scheffer et al. (78), 6,81 meses (IC 95 %: 4,87-8,78) según Mansson et al. (74) y de 8,6 meses (IC 95 %: 5,51-no alcanzado) según Kluger et al. (76).

Cáncer de hígado

Éxito del procedimiento

El éxito del procedimiento, tal y como se definió en la pregunta PICO, no fue proporcionado en ninguno de los estudios, aunque se aportaban definiciones parciales/incompletas en cinco estudios (84-88), con evaluaciones realizadas en diferentes puntos temporales. Un estudio (84) evaluó el éxito al día siguiente de la IRE y apuntó que la ablación completa, definida como ausencia de tumor residual y cobertura completa del tumor con márgenes adecuados, se había logrado en el 90 % de los sujetos (93 % por tumor). Otro estudio (88) comunicó un éxito de la ablación por tumor del 72 %, considerando los casos que no mostraban enfermedad residual o recurrente en la zona tratada ni directamente adyacente, tras dos tratamientos de ablación y al menos 6 meses de seguimiento. Este valor era del 54,5 % tomando como base el individuo. Granata et al. (86) observaron una respuesta completa en el 91,7 % a 1 mes, según la clasificación de los criterios *modified - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (mRECIST, Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos) (desaparición de cualquier realce en todas las lesiones diana). Niessen et al. (85) evaluaron la descarga con éxito de todos los pulsos programados sobre la lesión diana según el cálculo del generador de la IRE y la cobertura completa del tumor (evaluado mediante TAC o RMN realizada 6 semanas después de la ablación), siendo del 95,4 %. Eller et al. (87) (23) consideraron un éxito técnico de la intervención del 86 % (definido como la inclusión total en la zona desvascularizada en el TAC postintervención realizado el primer día después de la IRE). En el estudio de Eisele et al. (6) se informó de un 76,9 % de éxito de la ablación, pero no proporciona una definición. Fruhling (71) no presentó resultados.

Tiempo hasta la progresión después de la IRE

El tiempo hasta la progresión estaba disponible solo en un estudio (85), que incluyó a pacientes operados por vía percutánea. Mostró una mediana de tiempo hasta la progresión de 15,6 meses. Dos estudios proporcionaron el porcentaje de pacientes que tuvieron progresión durante el seguimiento. En el primer estudio (87), el 50 % de los pacientes experimentaron una progresión después de un seguimiento medio de 12,8 meses. En el segundo estudio (6), el porcentaje de progresión fue del 20 %, después de una mediana de seguimiento de 8 meses.

Tiempo hasta la recidiva local después de la IRE

El tiempo medio hasta la recidiva local solo estaba disponible en un estudio (85), siendo de 15,5 meses. La supervivencia libre de recidiva local a los 3 meses fue del 87,4 % (no se proporcionó IC), del 79,8 % a los 6 meses y del 74,8 % a los 12 meses. Aunque no proporcionó el tiempo hasta la recidiva local, un estudio (71) indicó que el 21 % de los pacientes había tenido una recidiva local a los 3 meses y el 34,2 % a los 6 meses. Las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal fueron del 26,1 % y 47,8 %, respectivamente. No hubo recidivas locales en ningún período de tiempo para el HCC ($p = 0,084$, metástasis hepáticas colorrectales versus HCC).

Otro estudio (87) mencionó que el 17 % de los pacientes experimentaron una recidiva local después de un seguimiento medio de 12,8 meses. Distelmaier et al. (84), mostraron una recidiva local de 7,7 % después de un seguimiento medio de 24 meses, observando recidivas regionales en el 30,8 % debido a siembra en el tracto de la aguja. El estudio de Cheung (88) no apreció ninguna recidiva local durante los 18 meses de seguimiento de media.

¿Cuál es el efecto de la IRE en las funciones corporales de los pacientes?

No se encontró evidencia que respondiese a esta pregunta de investigación.

4.1.3 Calidad de vida relacionada con la salud

¿Cuál es el efecto de la IRE en la calidad de vida relacionada con la salud?

Cáncer de páncreas

El estudio con un grupo comparador (77) analizó el estado funcional mediante la KPS, una escala de 0 (fallecimiento) a 100 (vida normal) en

cada visita clínica. Los resultados mostraron que el estado funcional después de la IRE disminuía lentamente. El 81 % (IQR 65 % a 98 %) del tiempo después de la IRE, comparado con el 74 % del tiempo después de la cirugía (IQR 14 % a 88 %) en el grupo de control, el estado funcional fue ≥ 70 , sin significación estadística. Ocurrió un marcado empeoramiento aproximadamente ocho semanas antes del fallecimiento en el grupo IRE (no hay datos disponibles del grupo de control).

En el estudio de Scheffer (78), los pacientes respondieron a dos cuestionarios sobre calidad de vida (QLQ-C30 y QLQ-PAN26) y a un formulario de registro de dolor (con una puntuación visual de dolor de 0 a 10) en cada visita. La respuesta a los cuestionarios fue completa antes de la IRE, pero varió después de la IRE: el 80 % de los pacientes completaron los cuestionarios 6 semanas después de la IRE, el 88 % a los 3 meses y el 85 % a los 6 meses. Comparando con la valoración inicial, a las 6 semanas los pacientes tenían menos apetito ($p = 0,048$); a los 3 meses había disminuido el estado general ($p = 0,04$), al igual que a los 6 meses ($p = 0,028$). A los 6 meses también tenían sensación o debilidad en brazos y/o piernas ($p = 0,031$) y problemas de indigestión ($p = 0,007$). Con respecto al dolor, los pacientes manifestaron un dolor moderado después de la IRE, con una mediana de puntuación en la escala analógica visual de 2 (rango 0-5). En comparación con la valoración inicial, tenían un 23 % de los ítems o elementos de dolor empeorados después de seis semanas: impacto del dolor en la deambulación ($p = 0,016$), trabajo normal ($p = 0,039$) y actividades cotidianas ($p = 0,023$). Después de 6 meses, el dolor fue más difícil de tratar con analgésicos ($p = 0,039$). El resto de los ítems valorados no cambiaron significativamente.

Solo un estudio a mayores proporciona datos sobre la calidad de vida (72), el cual utilizó las versiones italianas de QLQ-C30 y QLQ-PAN26. El estado funcional se evaluó utilizando la escala de Karnofsky. De acuerdo con los cuestionarios, la mediana de puntuación de la calidad de vida fue de 58,3 antes de la operación, y disminuyó a 37,5 y 33,33 después de 2 semanas y 3 meses después de la IRE, respectivamente. La mediana de la valoración inicial de KPS registrada fue de 100, mientras que a los 30, 60 y 90 días después de la IRE fue de 80, 77,5 y 70 respectivamente.

Cáncer de hígado

Ninguno de los estudios reflejó la calidad de vida, aunque dos indicaron dolor postintervención como complicación del procedimiento.

4.1.4 Satisfacción

¿Están satisfechos los pacientes con la tecnología?

No se identificó evidencia que respondiese a esta pregunta de investigación.

4.2 Seguridad

Las variables consideradas críticas para evaluar la seguridad fueron la mortalidad específica de la intervención y los eventos adversos graves. Los eventos adversos leves se consideraron importantes.

Cáncer de páncreas

Estudios incluidos

Los criterios de inclusión de los estudios para evaluar la seguridad no difirieron de los utilizados para evaluar la efectividad clínica. Se incluyeron los mismos artículos para ambos apartados.

Los eventos adversos estaban clasificados en todos los estudios incluidos, excepto en el ensayo controlado no aleatorizado (77). El sistema de clasificación Clavien-Dindo se utilizó en tres estudios (74-76) y el CTCAE en dos estudios (72, 78). Dos de los ensayos no mencionaron el sistema de clasificación utilizado (7, 73). Dos estudios mencionaron exclusivamente el número de eventos y no proporcionaron el evento por número de pacientes (72, 78).

Tres estudios registraron eventos adversos a los 90 días (7, 76, 78) y uno los eventos adversos a los 30 días (74). Esta duración no estaba disponible en cuatro estudios (72, 73, 75, 77). Se carecía de la clasificación de las complicaciones relacionadas con la IRE (73, 75, 77, 78) o no era clara en los estudios incluidos (7, 72, 74, 76).

Cáncer de hígado

Estudios incluidos

Los criterios de inclusión para evaluar la seguridad no difirieron de los utilizados para evaluar la efectividad clínica. Se incluyeron todos los estudios excepto uno (6), ya que no registraba los eventos adversos.

Todos los estudios sobre cáncer de hígado proporcionaron eventos adversos por paciente clasificados según la gravedad, aunque dos no proporcionaron información del sistema de clasificación utilizado (86, 88). El sistema de clasificación SIR se utilizó en tres estudios (71, 84, 85) y el CTCAE en un estudio (87). Un estudio (71) señaló EA inmediatos y perioperatorios (dentro de los 30 días). Otro estudio también clasificó las complicaciones según el momento de aparición (inmediatas, perioperatorias o tardías) (84). Los demás no proporcionaron esta información. Faltaba la clasificación de las complicaciones relacionadas con la IRE o no relacionadas con la IRE en la mayoría de los estudios (71, 84, 85, 87).

4.2.1 Seguridad del paciente

¿Qué seguridad ofrece la IRE?

Cáncer de páncreas

Mortalidad específica de la intervención

Ninguno de los estudios informó sobre fallecimientos durante la intervención.

Eventos adversos graves

Entre los siete estudios que clasificaron los EA, todos excepto uno (73) reflejaron algún tipo de EA grave (grado III, IV o V). En total, 44 de los 226 pacientes tratados (19,47 %) experimentaron EA graves, aunque los autores consideraron que al menos 16 de ellos no estaban relacionados con el procedimiento. En algunos casos, el mismo paciente experimentó varios eventos adversos. En las tablas 10 y 11 se proporciona un resumen de los principales eventos adversos.

La mortalidad global relacionada con el procedimiento (grado V) fue de 1,62 % (4/247 pacientes) entre todos los estudios. Kluger et al. (76) evidenciaron que seis pacientes de los 50 reclutados (12 %) murieron dentro de los 90 días posteriores al procedimiento (mediana de 26 días; rango 8-42); cinco de estas muertes ocurrieron en el grupo de tratamiento primario (17,3 %) frente a una en el grupo de acentuación de márgenes (4,2 %). Consideraron que solo tres de las seis muertes estaban relacionadas con el procedimiento. Las causas de muerte fueron: parada cardiopulmonar, necrosis duodenal y de conducto biliar, fallo orgánico multisistémico, causado por la colocación de un stent en vena cava por estenosis sintomática y una angiografía/embolización de la arteria gastroduodenal, trombosis de la vena porta y hemorragia intraperitoneal. Una causa de muerte no se registró. El estudio no especificaba

si estas intervenciones se habían realizado vía cirugía abierta o percutánea. En el estudio de Martin et al. (7), uno de los 27 pacientes (3,7 %) tratados con IRE (cirugía abierta 90,5 %; abordaje percutáneo 9,5 %) falleció debido a la progresión de una trombosis de la vena porta. Se desconoce si este paciente pertenece al grupo de cirugía abierta o percutánea.

La frecuencia media de complicaciones de grado III o IV relacionadas con el procedimiento IRE en los estudios incluidos que proporcionaron los correspondientes datos fue del 10,62 % (rango 0 %-44 %). En los pacientes que fueron operados principalmente para control primario mediante cirugía abierta (> 90 % de los casos) fue del 5,61 % (6/107) y en aquellos mediante abordaje percutáneo del 20,29 % (14/69). La frecuencia global de EA en el grupo de cirugía abierta, incluidos otros EA graves a los 30-90 días no relacionados con la IRE, fue del 12,15 % (13/107). Kluger et al (76) no hallaron diferencias significativas en la incidencia de EA graves según la localización del tumor (cabeza: 31 %, cuerpo: 15 %; $p = 0,49$), tamaño del tumor ($\leq 3,26$ %; $> 3,21$ %; $p = 0,53$), abordaje (caudal-craneal: 23 %; anterior-posterior: 26 %; $p = 0,81$) o cuando se utilizó la IRE como tratamiento primario frente a acentuación de márgenes (24 % vs 25 %; $p = 0,59$).

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento registradas en los estudios con cirugía abierta fueron: sangrado por pseudoaneurisma ($n = 1$), fugas duodenales ($n = 2$), fístula pancreática interna ($n = 2$) y absceso intraabdominal ($n = 2$). Los EA graves más frecuentes en el abordaje percutáneo fueron obstrucciones biliares ($n = 3$) y pancreatitis ($n = 3$). Otros incluyen colangitis y biloma ($n = 1$), trombosis de la vena mesentérica ($n = 1$), estenosis de la arteria mesentérica ($n = 1$), sangrado por úlcera ($n = 1$), hematemesis debido a una úlcera en la pared duodenal ($n = 1$) o gastrointestinal (vómitos, pérdida de apetito). Kluger et al. (76) (no específica el abordaje) evidenciaron tres casos de retraso del vaciamiento gástrico e infecciones de la herida quirúrgica, entre otros. El ensayo comparativo (77) no proporcionó el grado de complicaciones relacionadas con el procedimiento, pero señaló el abandono del abordaje percutáneo después de dos casos debido a la alta tasa de complicaciones en estos (peritonitis biliar, colangitis, abscesos hepáticos y fístula pancreática). La frecuencia de complicaciones en el grupo de cirugía abierta fue de 15,8 %.

Eventos adversos leves

En total, 74 de los 226 (32,74 %) pacientes tratados experimentaron EA leves, incluidos los relacionados y los no relacionados con la IRE (ver tablas 10 y 11). La frecuencia global de EA leves en el grupo de cirugía abierta fue del 24,30 % (26/107) y del 50,7 % (35/69) en el grupo percutáneo.

En general, la frecuencia de complicaciones leves relacionadas con el procedimiento IRE (grado I-II) en los estudios incluidos que proporcionaron los correspondientes datos fue del 21,7 % (49/226). Un estudio (78) contabilizó todas las complicaciones por separado, y eventos como neumonía, náuseas o vómitos se consideraron relacionadas con el procedimiento. El porcentaje de complicaciones leves en los estudios incluidos osciló entre 0 % y 48 %. La frecuencia fue del 13 % (14/107) en los estudios basados en cirugía abierta y del 31,9 % (22/69) en los estudios donde la IRE se realizaba mediante abordaje percutáneo.

Entre los citados EA leves relacionados con la IRE se encuentran infecciones (n = 5), dolor abdominal (n = 3), diarrea (n = 2), vómitos (n = 2), trombosis de la vena porta (n = 2), pancreatitis (n = 2) hepatitis (n = 1), ascitis (n = 1) y sangrado gastrointestinal (n = 1). Los efectos adversos leves no relacionados con la IRE incluyen infecciones de la herida, trombosis venosa profunda, dolor lumbar o abdominal y complicaciones hematológicas, entre otros.

Cáncer de hígado

Mortalidad específica de la intervención

No ocurrieron fallecimientos durante la intervención en ninguno de los estudios.

Eventos adversos graves

En general, la frecuencia de EA graves fue del 8,70 % (12/138), variando esta frecuencia entre 0 % y 17,65 % en los estudios incluidos. Ninguno indicó muertes relacionadas con el procedimiento. Los principales resultados de seguridad se detallan en la tabla 12.

Niessen et al. (85) observaron seis complicaciones de grado III (cuatro abscesos, un sangrado intraperitoneal y una trombosis parcial de la vena porta) y Eller et al. (87) otros tres EA de grado III (dos hemotórax y un hemoperitoneo) y un EA de grado IV (sangrado intenso que precisó operación quirúrgica). Fruhling et al. (71) señalaron una dilatación de la vía biliar y estenosis de la vena porta y vía biliar, sin clasificarla.

Eventos adversos leves

La notificación de complicaciones leves fue desigual en los estudios incluidos y no todos registraron el dolor como EA o utilizaron las mismas consideraciones con respecto a su clasificación. Cheung et al. (88) incluyeron

todos los casos de dolor como EA, mientras que Fruling et al. (71) solo tuvieron en cuenta aquellos que necesitaban morfina. De acuerdo con la primera clasificación, la frecuencia de complicaciones leves sería del 33,1 % (41/124) y del 28,2 % (35/124) en el segundo caso. Este porcentaje podría ser inferior al real, dado que el estudio de Eller et al. (87) no informa de complicaciones leves, aunque sí que menciona que el dolor estaba suficientemente controlado.

Las complicaciones leves incluyeron dolor (n = 14), hematomas (n = 9), retención urinaria (n = 4), colestasis (n = 5), neumotórax (n = 2), *shunt* arteriovenoso (n = 2), fístula arterioportal (n = 1), infección (n = 1), aumento de la tensión arterial (n = 1), taquicardia (n = 1) y disnea (n = 1). Los cuatro pacientes que desarrollaron retención urinaria transitoria tenían antecedentes de hipertrofia de próstata (88) y los autores creen que estas complicaciones podrían estar relacionadas con la analgesia opioide más que con la ablación hepática en sí.

No se pueden hacer comparaciones en función del abordaje ya que todos los pacientes fueron tratados con abordaje percutáneo. Niessen et al. (85) señalan que no hay asociación entre las complicaciones encontradas en su estudio (hematomas y neumotórax) con el tipo histológico, la localización o la quimioterapia previa.

Otros eventos adversos/complicaciones

En el estudio de Distelmaier (84) se registraron recidivas regionales en la zona del tracto de la aguja en el 30.8 % (8/26) de los pacientes (por tumor: 11/40). Granata (86) indicó que se produjeron dos EA leves a lo largo del tracto de la aguja: un *shunt* arteriovenoso periférico y una dilatación segmentaria de las vías biliares intrahepáticas.

¿Están los daños relacionados con la dosis o frecuencia de aplicación de la IRE?

No se encontró evidencia que respondiese a esta pregunta.

¿Cómo cambia la frecuencia o gravedad de los daños con el tiempo o en diferentes contextos?

No se encontró evidencia que respondiese a esta pregunta.

¿Cuáles son los grupos de pacientes vulnerables a quienes es más probable que les perjudique el uso de la IRE?

No se encontró evidencia que respondiese a esta pregunta.

¿Qué tipo de datos/historial y/o registros se necesitan para monitorizar el uso de la IRE?

No se encontró evidencia que respondiese a esta pregunta.

Tabla 10. Frecuencia y gravedad de los eventos adversos en el cáncer de páncreas (estudios comparativos)

Autores, año, país, características del estudio, sistema de clasificación de EA	Intervención	Mortalidad de la intervención	Complicaciones/eventos adversos					Total
			Grave		Leve			
			Grado V	Grado IV	Grado III	Grado II	Grado I	
Lambert, 2016, República checa (77) Ensayo controlado no aleatorizado (análisis de pareamiento mediante puntuación de propensión), 2012-2014, EA no clasificados	IRE	0	0	--	--	--	--	5 p (de 21 p tratados)
								5 p: <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía abierta: sangrado (1), absceso peripancreático (1), fistula y absceso (1) • Percutánea: peritonitis biliar, colangitis, absceso hepático (1) y fistula pancreática (1) [Otros cambios de uno a dos m después de IRE (28): edema peripancreático (9), necrosis pancreática o peripancreática (6), infiltrado inflamatorio peripancreático o supramesocólico (4), ganglios linfáticos agrandados (4), carcinosis con ascitis (4), extensión del tumor al hígado (1)]
	Cohorte pareada: cirugía no curativa	--	--	--	--	--	--	--

Abreviaturas: EA = evento adverso; IRE = electroporación irreversible; m = meses; p = pacientes. Fuentes: (77).

Tabla 11. Frecuencia y gravedad de los eventos adversos en el cáncer de páncreas (estudios de un solo brazo)

Autores, año, país, características del estudio, sistema de clasificación de EA	Mortalidad de la intervención	Complicaciones/eventos adversos					No clasificado	Total
		Grave		Leve				
		Grado V	Grado IV	Grado III	Grado II	Grado I		
Huang, 2018, China (75) Estudio prospectivo multicéntrico de un solo brazo, 2012-2015, Clasificación Clavien-Dindo	0	0	0	3 p (3 AE): sangrado por pseudoaneurisma (1), fistula pancreática(1), absceso intraabdominal (1)	13 p (27 EA): hepatitis aguda, ascitis, sangrado gastrointestinal e ileo		30 EA (de 70 pacientes tratados)	
Scheffer, 2016, Países Bajos (78) Estudio prospectivo de un solo brazo, 2014-2015, CTC/AE (90 días después de IRE)	0	0	2: pancreatitis (1 p), sangrado de úlcera duodenal adyacente a la zona de ablación (1 p)	9: pancreatitis (2 p), obstrucción biliar (3 p), colangitis y bilitoma (1 p), estenosis de alto grado de la AMS (1 p), vómitos (1 p), pérdida de apetito/ reducción de ingesta (1 p)	12: absceso (1 p), neumonía (1 p), náuseas (1 p), vómitos (2 p), diarrea (2 p), gastroparesia (2 p), dolor abdominal (3 p)	7 p: estenosis de vasos irregular [Inmediato después del procedimiento]	23 EA en 10 pacientes (de 25 pacientes tratados)	
Mansson, 2016, Suecia (74) Estudio prospectivo de un solo brazo, período de recogida de datos no señalado, Clavien-Dindo (30 días después de IRE)	0	<ul style="list-style-type: none"> Relacionados con IRE:0 No relacionados con IRE: neumonía (1 p) 	0	3: trombosis con sangrado (1 p), gastroenteroanastomosis (1 p), sangrado por úlcera anterior (1 p)	8 p: infección, pancreatitis, trombosis vena porta	1 p: sangrado (antes del alta)	24 (100 %) pacientes [11/24 (45,8 %) se consideran complicaciones relacionadas con la IRE]	
Kluger, 2016, Estados Unidos (76) Estudio prospectivo de un solo brazo, octubre 2012 en adelante, Clavien-Dindo (90 días después de IRE)	0 (primer fallecimiento a los 8 días)	<ul style="list-style-type: none"> No relacionados con IRE (3 p) Relacionados con IRE: necrosis duodenal y de conducto biliar (1), sangrado gastrointestinal (1) y hemorragia intraperitoneal (1) 	10 p [9 a 30 días] (IRE)	6 p [4 a 30 días]:	8 p	No relacionados con IRE: 13 p	29 EA (de 50 pacientes tratados) [7 (44 %) de complicaciones graves debido a IRE]	

<p>Paiella, 2015, Italia (72)¹ Estudio prospectivo de un solo brazo, junio 2011-diciembre 2011, sistema de clasificación MedDRA, clasificado según criterios CTCAE</p>	0	No relacionados con IRE: sepsis (1 p)	<ul style="list-style-type: none"> • Relacionados con IRE: absceso pancreático y fistula interna (1 p) • No relacionados con IRE: embolia pulmonar (1 p), candidiasis sistémica (1 p), neumonía (1 p), 	<p>No relacionados con IRE (9): dolor lumbar o abdominal (5 p), trombosis vena porta-ya antes de IRE - (1 p), aparición de colitis ulcerosa (1 p), edema periférico (1 p), infección de la herida (1 p)</p>	1 p: episodio hipertensivo transitorio	14 EA (de 10 pacientes tratados) [1 considerada complicación relacionada con el procedimiento]
<p>Belfiore, 2015, Italia (73) Estudio prospectivo de un solo brazo, abril 2013-junio 2014, no se menciona sistema de clasificación</p>	0	0	0	2 p: elevación transitoria de amilasa sérica (1), ascitis leve (1)		2 EA (de 20 pacientes) [solo inmediato tras tratamiento]
<p>Martin, 2012, Estados Unidos (7)² Estudio prospectivo de un solo brazo, diciembre 2009-marzo 2011, no se menciona sistema de clasificación (90 días después de IRE)</p>	0	1 p: trombosis vena porta	<p>1 p: fuga biliar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relacionados con IRE: fuga biliar (1 p) • No relacionados con IRE: fallo pulmonar (2 p), renal (1 p), ascitis (1 p) 	<ul style="list-style-type: none"> • Relacionados con IRE: trombosis vena porta (1 p) • No relacionados con IRE (8 EA): hematológico (2), ileo (1), trombosis venosa profunda (2), infección de la herida (3) 	1 p: EA hematológico	17 EA en 9 (33 %) pacientes (de 27 pacientes tratados) [Posibles complicaciones relacionadas con IRE-en 4 pacientes]

¹Los datos son número de complicaciones.

²Los datos son número de complicaciones. Cinco pacientes experimentaron eventos adversos graves y cuatro pacientes experimentaron eventos adversos leves.

Abreviaturas: AMS = arteria mesentérica superior; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EA = eventos adversos; IRE = electroporación irreversible; MeDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; p = pacientes.

Fuentes: [7, 72-76, 78].

Tabla 12. Frecuencia y gravedad de los eventos adversos en el cáncer de hígado (estudios de un solo brazo)

Autores, año, país, características del estudio, sistema de clasificación de EA	Mortalidad de la intervención	Complicaciones/eventos adversos					No clasificado	Total
		Grave		Leve				
		Grado V	Grado IV	Grado III	Grado II	Grado I		
Fruhling, 2017, Suecia (71) Estudio prospectivo de un solo brazo, septiembre 2011-septiembre 2014 Sistema de clasificación SIR (30 días después de IRE)	0	No relacionados con IRE: embolia pulmonar (1 p)	1 p: dilatación de vía biliar y estenosis de vena porta y vía biliar		12: dolor post-procedimiento (7 p (uno necesitó morfina para dolor en pecho)), hematoma (1 p), disnea (1 p), taquicardia (1 p), infección (1 p), aumento tensión arterial (1 p)	Otros cambios: 13 elevación transitoria de transaminasas hepáticas	14 (de 30 pacientes tratados)	
Distelmaier, 2017, Alemania (84) Estudio prospectivo de un solo brazo, febrero 2012-junio 2015 Sistema de clasificación SIR	0	0	0	0	8: colestasis (5 p), fístula arterioportal (1 p (periprocedimiento)), hematoma (2 p (inmediato tras IRE))	8 (30,8 %) siembra en el tracto de la aguja	8 (de 29 pacientes tratados)	
Niessen, 2016, Alemania (85) Estudio prospectivo de un solo brazo, diciembre 2011-junio 2013 Sistema de clasificación SIR	0	0	0	6: sangrado intraperitoneal (1 p), trombosis parcial de vena porta (1 p), absceso (4 p)	0	8: hematoma (6 p), neumotórax (2 p)	14 (de 51 (27,5 %) procedimientos)	

Granata, 2016, Italia (86) Estudio prospectivo de un solo brazo, enero 2012-julio 2013 No se menciona sistema de clasificación	0	0		2: <i>stunt</i> arteriovenoso periférico (1 p) ² , dilatación de las vías biliares intrahepáticas (1 p) ²	Retracción capsular (4 p), alteraciones de perfusión vascular durante la fase arterial (6 p)	2 (de 20 pacientes tratados)
Eller, 2015, Alemania (87) Estudio prospectivo de un solo brazo Período de recogida de datos no señalado versión 2 CTCAE	0		1: sangrado abdominal intenso necesitando operación quirúrgica	3: hemoperitoneo (1), hemotórax (2)		4 (de 14 pacientes tratados)
Cheung, 2013, Australia (88) Estudio prospectivo de un solo brazo, noviembre 2008-diciembre 2009 No se menciona sistema de clasificación	0	0	0	11:1 retención urinaria transitoria (4), dolor postprocedimiento (7)		

¹Posible duplicación de pacientes con complicaciones

²Ocurrido a lo largo del tracto de la aguja

Abreviaturas: CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; IRE = electroporación irreversible; p = pacientes; SIR = Sociedad de Radiología Intervencionista.
 Fuentes: [(6, 71, 84-88)].

4.3 Potenciales aspectos éticos, organizativos, sociales y del paciente, y legales

Dentro del *HTA Core Model Application* para Intervenciones Médicas y Quirúrgicas (3.0) se seleccionaron como preguntas relevantes, las siguientes:

¿Qué tipo de proceso garantiza una educación y formación del personal adecuadas?

La electroporación irreversible puede ser realizada por los profesionales ya existentes, pero es necesario que hayan adquirido experiencia previa con la técnica. El procedimiento Nanoknife está concebido para que se ejecute bajo la dirección y supervisión de un médico que haya recibido una formación completa sobre los procedimientos avanzados de IRE. La formación para realizar la IRE incluye la determinación de la selección de quién recibirá el tratamiento con IRE, la organización del proceso, el establecimiento de los protocolos del procedimiento, el control del progreso de los procedimientos y la detención del procedimiento. Se requiere formación de apoyo médico y clínico pormenorizada con el fin de utilizar el sistema Nanoknife de forma segura y efectiva. La formación comprende tanto formación didáctica como en laboratorio (10).

¿Cuáles son los costes de los procesos relacionados con la adquisición y organización de la IRE? ¿Cuáles son los posibles impactos presupuestarios de implementar la IRE?

No se ha encontrado información sobre los costes de los procesos relacionados con la adquisición y organización de la IRE. Sin embargo, dado que la IRE requiere anestesia y equipamiento radiológico y/o quirúrgico se considera que es más costosa en términos de recursos que otros métodos de ablación (26).

No se obtuvo información sobre el coste de adquisición del sistema Nanoknife. De acuerdo con Martin et al. (7) las sondas de electrodos cuestan aproximadamente 2.000 \$ la unidad.

4.4 Participación del paciente

Dos pacientes de ≥ 70 años con cáncer de hígado aceptaron participar y fueron entrevistados en las instalaciones del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela para conocer sus experiencias y opiniones con

respecto a la situación clínica y el uso de métodos de ablación, así como sobre otros tratamientos recibidos. Se les preguntó a los pacientes sobre la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento, y se les animó a que discutieran cualquier problema que consideraran relevante. Además, se les preguntó sobre la relevancia de las variables relacionadas con el paciente que habían sido incluidas en las PICO (calidad de vida relacionada con la salud y dolor) y se les invitó a que sugiriesen cualquier otra variable que considerasen importante.

Ambos pacientes habían sido sometidos a ablación de los tumores por microondas. Uno de los pacientes había sido sometido a una ablación y trasplantado posteriormente. El segundo paciente recibió más de siete ablaciones y TACE. No fue posible reclutar a pacientes que hubieran sido sometidos a IRE ya que no está autorizada para esta indicación en este centro. La inclusión de pacientes con LAPC tampoco fue posible porque los médicos no estaban a favor de entrevistar a estos pacientes debido a su mal estado general.

4.4.1 Opiniones de los pacientes

Beneficios/riesgos del procedimiento de ablación

Los pacientes destacaron que no habían experimentado ninguna complicación o dolor importante durante o después de la ablación con microondas. El único evento adverso observado fueron náuseas relacionadas en uno de los casos con la sedación. Uno de los pacientes que tuvo que someterse a TACE dos veces, debido a la imposibilidad de realizar una ablación por microondas, por el riesgo del efecto *heatsink* (disipación del calor), mencionó que el procedimiento de TACE era mucho más incómodo y que causaba dolor. El paciente trasplantado consideraba positivo que el procedimiento no requiriese anestesia general y que solo permaneciese un día en el hospital, evidenciando que le había temido a la cirugía. Ambos pacientes expresaron que sin duda volverían a someterse a un procedimiento de ablación, especificando que la única desventaja era tener que ir al hospital y la estancia. Un paciente también mencionó el inconveniente de tener que dejar su medicación durante dos días.

Resultados percibidos por los pacientes

Ninguno de los pacientes experimentó síntomas o dolor, antes o después del procedimiento, salvo el dolor que se sentía después de la TACE. Ambos aseguraron que la enfermedad y el tratamiento no les habían afectado

especialmente a su calidad de vida. También mencionaron que no habían experimentado ansiedad o depresión como consecuencia de la enfermedad o el tratamiento.

Relevancia de los resultados

Los pacientes destacaron la importancia de los aspectos del dolor y la calidad de vida y no propusieron ningún otro elemento o ítem.

5 Discusión

La electroporación irreversible es una modalidad de ablación que destruye los tejidos utilizando pulsos eléctricos de baja energía para crear anomalías a nanoescala en las membranas celulares, lo que origina la pérdida de la homeostasis y la posterior muerte celular. Como se supone que el efecto de la IRE se limita a la membrana celular, se sostiene que podría destruir las células cancerígenas a la vez que se evita el daño en estructuras cercanas, como por ejemplo vasos sanguíneos, conductos y nervios (89). Debido a este potencial de salvar estructuras importantes, la IRE se ha propuesto como una alternativa para los tumores sólidos de páncreas e hígado que no son adecuados para la cirugía o ablación térmica debido a su proximidad a tejido vulnerable. El tratamiento de estos cánceres supone un gran reto ya que la supervivencia global de estos pacientes, especialmente de aquellos con cáncer de páncreas, sigue siendo bastante baja a pesar de los avances en terapias sistémicas contra el cáncer.

En la actualidad se desconoce el mecanismo de actuación exacto de la IRE. Si bien se ha demostrado mediante microscopía electrónica en hígado porcino (90) la capacidad de causar nanoporos por electroporación irreversible, existen dudas en relación al mecanismo específico de muerte celular. Algunos estudios experimentales han demostrado un aumento en la temperatura del tejido (91, 92), lo que plantea la cuestión de que el efecto de la IRE también pudiera atribuirse en parte al efecto térmico (18). Igualmente, también se ha sugerido que la IRE pudiera contribuir a la muerte celular al provocar una respuesta inmune, aunque la conexión entre la IRE y el sistema inmunitario todavía se está investigando (72).

Se considera que en el efecto de la IRE influyen muchos factores técnicos, tales como la corriente eléctrica, los pulsos, el número y la colocación correcta de las sondas de electrodos (86), donde no solo la distancia entre ellos tiene que ser exacta, sino que también deben insertarse de forma paralela (6). Se observó que los estudios incluidos utilizaban diferentes corrientes (20-50 A) y diferente número de sondas (de 2 a 6), según el tamaño y la localización del tumor. En varios estudios se indicó que las sondas debían ser recolocadas o sustituidas en función del hallazgo radiológico, destacando la complejidad del procedimiento, que se ve complicado todavía más por el hecho de que el paciente necesite anestesia general con sedación profunda y relajación muscular completa (73). Los pacientes entrevistados consideraron que esta era una cuestión importante a la hora de someterse a este tipo de técnicas. En conjunto, los autores están de acuerdo en que la IRE es más compleja

y complicada que otros métodos de termoablación, pero opinan que podría representar una opción viable en pacientes que no son adecuados para la ablación térmica (87).

Sin embargo, la evidencia procedente de los estudios incluidos no es uniforme con respecto a la efectividad de la IRE para lograr una ablación completa. La información sobre el éxito, definido como la capacidad de completar el procedimiento de IRE según lo programado previamente y la ausencia de cualquier tumor residual, está ausente en muchos de los estudios incluidos y aquellos que aportan definiciones parecidas muestran resultados variables. Con relación al LAPC, observamos que un estudio obtuvo un éxito de ablación cercano al 100 % (7). Otros estudios encontraron que el tamaño del tumor se había mantenido sin cambios (77). En cuanto al cáncer de hígado, las definiciones (en todos los casos incompletas) de éxito variaron entre 54,5 % y 93 %. Habitualmente, los estudios atribuyen estas diferencias en el éxito y recidivas locales a las diferentes características de los tumores en los que se realiza la ablación, a los tratamientos anteriores o a cómo se planifica y ejecuta el procedimiento quirúrgico o la IRE (75). Por ejemplo, los tumores grandes se asocian a una ablación incompleta en el estudio de Cheung et al. (88), los cuales reflejaron un éxito del 93 % en tumores <3 cm frente a un 0 % en <4 cm ($p = 0,003$). Paiella et al. (72), debido al hecho de que el tamaño del tumor pancreático inicialmente aumentaba a los 60 días y se reducía a los 90, plantearon la hipótesis de si este aumento inicial podría haber estado provocado por la inflamación local y si la ausencia de realce podría haber impedido distinguir entre edema y tejido sometido a ablación. Otros autores también manifiestan la dificultad de evaluar el éxito de la ablación y la recidiva local utilizando las modalidades de técnicas de imagen convencionales (7, 71, 86).

La evidencia disponible también es insuficiente a la hora de establecer si la IRE sería efectiva para mejorar la supervivencia global de los pacientes con cáncer de páncreas y de hígado en comparación con el tratamiento de referencia. Por lo que se refiere al LAPC, solo un ensayo no aleatorizado de baja calidad (77) cumplió con los criterios de selección, y este ensayo no encontró diferencias significativas en la supervivencia global media, a pesar de comparar la IRE con la cirugía no curativa (10,03 meses frente a 9,3 meses). Debe tenerse en cuenta que la validez interna de este ensayo es muy limitada, dado que se trata de un estudio no aleatorizado de tamaño muestral pequeño que comparaba pacientes tratados con muy diversos tratamientos anteriores y posteriores a la IRE. Los autores señalan que algunos pacientes en el grupo de IRE recibieron terapia adyuvante, pero se desconoce cuántos la recibieron en el brazo de control.

Los ensayos observacionales prospectivos de un solo brazo sobre LAPC ofrecieron pocos datos relevantes. La mayoría de los estudios reflejaron la supervivencia media después de la IRE o el tiempo hasta la recidiva local después de la IRE, pero estas no serían medidas de resultado válidas y comparables, ya que los tiempos entre diagnóstico e IRE eran diferentes y los planes de seguimiento variaban enormemente entre los estudios. Para determinar la efectividad, la variable que debería tenerse en cuenta sería la supervivencia desde del diagnóstico o la SLP desde del diagnóstico, pero solo tres estudios aportaron la supervivencia (o datos que permitiesen su cálculo utilizando el método de Kaplan-Meier) y solo un ensayo reflejó la SLP después del diagnóstico. En cuanto al cáncer de páncreas, los ensayos indicaron una supervivencia media desde el diagnóstico en el rango de 12,5 a 17,5 meses, que estaría en el rango de lo encontrado en los ensayos de quimioterapia más recientes (25), pero no se pueden sacar conclusiones debido a que los estudios carecen de comparabilidad. Se debe apuntar que a los pacientes incluidos en los ensayos se les trató con diferentes pautas de QT y/o QRT anteriores o simultáneas a la IRE, sin saber cómo esto podría haber contribuido a la supervivencia global o control de la enfermedad. Según los resultados de Huang et al. (75), quienes observaron que la supervivencia era significativamente más larga en los pacientes que habían recibido quimioterapia TS-1 (28,7 meses) que con la gemcitabina (19,1 meses), parece razonable asumir que el efecto no es insignificante. Recientemente, se ha sugerido que la IRE combinada con quimioterapia podría producir un efecto aditivo. Dado el carácter posible de potenciar la quimioterapia al alterar el estroma denso de los tumores pancreáticos, la IRE podría utilizarse en combinación con quimioterapia de primera línea (9, 93).

Los datos sobre tumores hepáticos son todavía más limitados, ya que no se han identificado ensayos comparativos y solo uno de los estudios de un solo brazo proporcionó datos de supervivencia a largo plazo (71). Basándonos en estos datos, se estima que la supervivencia después de la IRE a los 12, 18 y 24 meses sería del 89,76 %, 69,05 % y 65,21 %, pero estos cálculos son propensos a sesgos importantes ya que el seguimiento de los pacientes varió entre 2,5-55 meses.

Cabe señalar que a pesar de ser uno de los objetivos más relevantes en el manejo de los cánceres avanzados, solo unos pocos estudios informan sobre la calidad de vida de los pacientes. Los resultados de estos estudios, incluido el único ensayo controlado no aleatorizado (77), no confirman mejoras significativas con respecto al tratamiento de referencia. Por el contrario, uno de los estudios (72) advirtió una disminución en la mediana de la calidad de vida de 36 % y 43 % a las 2 semanas y a los 3 meses después de la IRE. Este

estudio también detectó aumentos en la puntuación del dolor comparada con la valoración inicial. Asimismo, Scheffler et al. (78) también apreciaron que algunos de los elementos sobre dolor en la escala de la calidad de vida habían empeorado después de la IRE, aunque la relevancia clínica de los resultados es dudosa dado que solo proporcionan la significación estadística (p). Son necesarios estudios más completos para dilucidar cómo la IRE afecta a la calidad de vida, especialmente en relación con el alivio de síntomas ya que, desde un punto de vista ético, los beneficios de un pequeño aumento en la supervivencia siempre deben sopesarse frente a la calidad de vida y los eventos adversos.

En general, con respecto a la seguridad de la IRE se presentan ciertas incertidumbres. Aunque no se registró ninguna muerte durante la intervención, al menos 4 (1,62 %) de los pacientes reclutados en los estudios de LAPC sufrieron eventos adversos relacionados con la IRE que les condujeron a la muerte (grado V) en los siguientes 30 a 90 días. La frecuencia de otras complicaciones graves relacionadas con la IRE también fue relativamente alta en varios de los ensayos incluidos (76, 78, 85). Parece que algunas de las complicaciones graves están relacionadas con el calentamiento (trombosis de la vena porta, necrosis duodenal y de conducto biliar, úlceras penetrantes/sangrantes, colangitis), lo que refuerza la idea de que la IRE tiene un efecto térmico. Además, la IRE también podría tener mayor propensión a complicaciones relacionadas con la siembra en el tracto de la aguja que los métodos térmicos, ya que la ablación del tracto de la aguja no es posible con IRE (84). Sin embargo, no se pueden establecer conclusiones definitivas con respecto a la comparación de estos métodos, dada la falta de datos comparativos.

La comunicación de eventos adversos fue muy heterogénea dentro de los estudios incluidos. Estas diferencias podrían atribuirse en parte al empleo de diferentes escalas para definir la gravedad de los eventos adversos, algunas más estrictas que otras, o por el hecho de que no existe un consenso claro con respecto a la clasificación de las complicaciones relacionadas con la IRE (78). Por ejemplo, observamos que la infección de la herida, el dolor abdominal y lumbar y la ascitis se consideraron como relacionados con la IRE en algunos (71, 78) pero no en otros (7, 72). Es posible que este tipo de complicaciones no fueran señaladas en todos los estudios, lo que probablemente explicaría por qué Scheffler et al. (78) encontraron una tasa muy alta de complicaciones gastrointestinales mientras que otros no registraron ninguna. Otro problema con el que nos hemos encontrado es que las complicaciones se contabilizaban de manera diferente, ya que algunos proporcionaban el número de eventos adversos (72, 78) y otros el número de pacientes que habían experimentado eventos adversos graves o leves. Con el fin de facilitar una estimación global,

hemos tratado de calcular el número de pacientes afectados en todos los estudios. No descartamos una ligera sobrestimación debido a la duplicación de pacientes con eventos adversos leves. Los estudios que no proporcionaron una clasificación de las complicaciones no se incluyeron en los cálculos.

5.1 Limitaciones de este informe

Una limitación importante de la presente revisión sistemática es la imposibilidad de llevar a cabo un análisis comparativo para evaluar cómo la localización, el tamaño del tumor y el abordaje podrían afectar a los resultados de seguridad. Observamos que la frecuencia global de los eventos adversos graves relacionados con la IRE era mayor en los estudios sobre el páncreas que utilizaban el abordaje percutáneo en comparación con la cirugía abierta, aunque como ya se ha mencionado, hay pocos estudios disponibles y estos no son comparables en términos de otras variables confusoras. Sin embargo, podría ser importante señalar que algunos autores manifestaron el abandono del abordaje percutáneo debido a las desalentadoras complicaciones (77).

5.2 Calidad de la evidencia

En general, es importante tener en cuenta que la calidad de la evidencia es muy baja para ambas indicaciones. Hasta la fecha, no hay ensayos controlados aleatorizados publicados y el único ensayo comparativo que se ha incluido sobre LAPC es un pequeño ensayo comparado mediante puntuación de propensión que compara la IRE con la cirugía no curativa (laparotomía, resección no radical, biopsia, etc.), sin explicar los tratamientos anteriores o simultáneos (77). Los estudios de un solo brazo incluidos en el informe para determinar el efecto sobre la efectividad o de seguridad, estaban muy limitados por el pequeño tamaño, el corto período de seguimiento y una población muy seleccionada, la cual se había sometido a diferentes tipos de terapias sistémicas. Muchos de los ensayos también carecían de datos para calcular la supervivencia, la SLP tras el diagnóstico, así como otras mediciones de resultados de efectividad importantes como la calidad de vida. Esto constituyó un impedimento importante para sacar una conclusión con respecto al potencial de esta técnica para tratar estos tumores. Esto fue especialmente patente en cuanto a los estudios de cáncer de hígado, donde la mayoría de los ensayos solo mencionaban la recidiva local durante el seguimiento. Entre otras deficiencias importantes se encontraron la falta de definiciones estandarizadas con respecto al éxito del procedimiento, la clasificación poco clara de las complicaciones relacionadas con la IRE y el posible registro inferior al real de algún tipo de eventos adversos.

5.3 Aplicabilidad

La aplicabilidad de los resultados de efectividad y seguridad también es dudosa. Observamos que la aplicación de la IRE dentro del algoritmo de tratamiento era desigual en los diversos estudios, lo que planteaba dudas con respecto al uso de esta técnica en la práctica real. Por ejemplo, mientras que algunos estudios restringían la IRE a pacientes que no respondían al tratamiento de referencia (72), otros solo aplicaban esta técnica cuando los pacientes tenían una supervivencia favorable (74) o cuando la enfermedad no progresaba después de un tratamiento previo con QT. El protocolo de tratamiento también variaba sustancialmente; algunos administraban QT antes de la IRE, otros QRT o QT de inducción y QRT antes de la IRE y, además, varios aplicaban QT después de la IRE. También se vieron diferencias con relación al número de sesiones ablativas, las modalidades de pruebas de imagen y la técnica de IRE, sin que existiera un consenso formal con respecto a los aspectos que se debieran tener en cuenta a la hora de identificar los tumores para los cuales la IRE podría ser más beneficiosa.

En definitiva, es imprescindible que se lleven a cabo ensayos comparativos prospectivos diseñados adecuadamente con el fin de poder determinar la efectividad y seguridad comparadas de la IRE. Lo ideal sería que se tratase de un ensayo aleatorizado que también permitiese evaluar si se observaban otros beneficios en cuanto a seguridad, supervivencia, pero también en cuanto a la calidad de vida y dolor.

5.4 Estudios en marcha

Una búsqueda de estudios en marcha identificó 22 ensayos sobre el cáncer de páncreas, siendo la mayoría de ellos ensayos de un solo brazo. Uno de los estudios es un registro de pacientes. Al menos 16 siguen reclutando a pacientes. Dos de los estudios son ensayos comparativos, uno compara con un grupo de control histórico y otro con resección quirúrgica. Otro ensayo evalúa el efecto de la IRE cuando se combina con células *natural killer*. En cuanto al cáncer de hígado, se encontraron 16 ensayos. Al menos 8 todavía continúan reclutando. La mayor parte de ellos son ensayos de un solo brazo y algunos están finalizados, pero no se encontró ninguna publicación. Además, un ensayo compara la IRE con las microondas y otro evalúa el efecto de la IRE combinado con células *natural killer*.

6 Conclusiones

Cáncer de páncreas

No hay evidencia suficiente para establecer si la IRE es más efectiva, o al menos tan efectiva como la terapia de referencia convencional (QT, QRT o terapia paliativa) en el tratamiento del LAPC.

No hay evidencia suficiente para establecer si la IRE es más segura, o al menos tan segura como la terapia de referencia convencional (QT, QRT o terapia paliativa) en el tratamiento del LAPC.

La evidencia existente plantea dudas con respecto a la eficacia de la IRE para lograr la ablación completa del LAPC.

La evidencia existente plantea dudas con respecto a la eficacia de la IRE como único tratamiento local primario en el LAPC. En la actualidad está poco claro si se debe combinar con quimioterapia y, de ser así, qué pautas son las óptimas.

La evidencia disponible suscita ciertas preocupaciones con respecto a la aparición de eventos adversos graves cuando la IRE se utiliza en el tratamiento del LAPC.

Cáncer de hígado

Se carece de datos que establezcan si la IRE es más efectiva, o al menos tan efectiva como la terapia de referencia convencional (TACE, sorafenib o terapia paliativa) en el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado primario o secundario irreseccable que no es adecuado para la ablación térmica.

Se carece de evidencia que establezca si la IRE es más segura, o al menos tan segura como la terapia de referencia convencional (TACE, sorafenib o terapia paliativa) en el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado primario o secundario irreseccable que no es adecuado para la ablación térmica.

La evidencia existente plantea dudas con respecto a la eficacia de la IRE para lograr la ablación completa de tumores hepáticos primarios o secundarios irreseccables que no son adecuados para la ablación térmica.

La evidencia existente plantea dudas con respecto a la eficacia de la IRE como único tratamiento local primario en tumores hepáticos primarios o secundarios irresecables que no son adecuados para la ablación térmica.

La evidencia disponible suscita ciertas preocupaciones con respecto a la aparición de eventos adversos graves cuando la IRE se utiliza en el tratamiento de tumores hepáticos que no son adecuados para la ablación térmica.

7 Bibliografía

1. Zapata-Cachafeiro M, Varela-Lema L, Fuchs E, Faraldo-Vallés MJ. Irreversible electro-poration for liver and pancreatic cancer. Rapid assessment on other health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: OTCA15. 2019.
2. Al-Sakere B, Andre F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, et al. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One*. 2007;2(11):e1135. PubMed PMID: 17989772.
3. Dunki-Jacobs EM, Philips P, Martin RC, 2nd. Evaluation of thermal injury to liver, pancreas and kidney during irreversible electroporation in an in vivo experimental model. *Br J Surg*. 2014;101(9):1113-21.
4. American College of Surgeons Division of Education. Irreversible electroporation for tumor ablation. Chicago: American College of Surgeons Division of Education; 2013.
5. Young SJ. Irreversible electroporation and the pancreas: What we know and where we are going? *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(8):138-44.
6. Eisele RM, Chopra SS, Glanemann M, Gebauer B. Risk of local failure after ultrasound guided irreversible electroporation of malignant liver tumors. *Interv Med Appl Sci*. 2014;6(4):147-53.
7. Martin RC, 2nd, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2012;215(3):361-9.
8. Tasu JP, Vesselle G, Herpe G, Richer JP, Boucecbi S, Velasco S, et al. Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(12):1297-304.
9. Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, Barbery KJ, Froud T, Livingstone AS, et al. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(12):1613-21. PubMed PMID: 23177107.
10. Angiodynamics. EUnetHTA Submission File. 2018.

- 11 Natanel J, Kourosch B, Bashir AT, Stephen TK, and Edward WL. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. *Gastrointestinal Intervention*. 2014;3(1):8-18.
- 12 Vera R, Dotor E, Feliu J, González E, Laquente B, Macarulla T, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1172-8. PubMed PMID: 27896637.
- 13 Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, Brugge WR, Forcione DG, Thayer SP, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. *Arch Surg*. 2009;144(5):448-54. PubMed PMID: 19451487.
- 14 Li Y, Gao ZH, Qu XJ. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):216-21. PubMed PMID: 25495944.
- 15 Coster HG. A quantitative analysis of the voltage-current relationships of fixed charge membranes and the associated property of „punch-through“. *Biophys J*. 1965;5(5):669-86. PubMed PMID: 5863437.
- 16 Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, Strang C, Blaschke S, Dudeck O, et al. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(1):132-8. PubMed PMID: 20711837.
- 17 Philips P, Hays D, Martin RC. Irreversible electroporation ablation (IRE) of unresectable soft tissue tumors: learning curve evaluation in the first 150 patients treated. *PLoS One*. 2013;8(11):e76260. PubMed PMID: 24223700.
- 18 Wagstaff PG, Buijs M, van den Bos W, de Bruin DM, Zondervan PJ, de la Rosette JJ, et al. Irreversible electroporation: state of the art. *Oncotargets Ther*. 2016;9:2437-46. PubMed PMID: 27217767.
- 19 Martin RC, Schwartz E, Adams J, Farah I, Derhake BM. Intra - operative Anesthesia Management in Patients Undergoing Surgical Irreversible Electroporation of the Pancreas, Liver, Kidney, and Retroperitoneal Tumors. *Anesth Pain Med*. 2015;5(3):e22786.
- 20 Milford CT, AccuSync Medical Research Corporation. ef: AccuSync 72 ECG trigger monitor 2011 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: <http://www.accusync.com/accuSync72.html>.

- 21 Angiodynamics Inc. Nanoknife Clinical Evaluation Report (CER) 2017 [actualizado Mar 29, 2017; consultado feb 12, 2019].
- 22 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- 23 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. PubMed PMID: 30207593.
- 24 Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(4):1016-22. PubMed PMID: 29562308.
- 25 Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56-68. PubMed PMID: 26314780.
- 26 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. PubMed PMID: 29628281.
- 27 Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91. PubMed PMID: 28983565.
- 28 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1118-27. PubMed PMID: 21992124.
- 29 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):115-25. PubMed PMID: 15192785.
- 30 Sheth KR, Clary BM. Management of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2005;18(3):215-23. PubMed PMID: 20011304.

- 31 Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol*. 2006;23(1):47-63. PubMed PMID: 21326720.
- 32 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1605-17. PubMed PMID: 20427809.
- 33 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388(10039):73-85. PubMed PMID: 26830752.
- 34 Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008;321(5897):1801-6. PubMed PMID: 18772397.
- 35 Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51. PubMed PMID: 18328931.
- 36 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures Atlanta: American Cancer Society; 2013 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>.
- 37 Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504-11. PubMed PMID: 16083707.
- 38 Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, Corley D, Shen H, Walter LC, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1366-72; quiz 01. PubMed PMID: 16945591.
- 39 Raghavan SR, Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: an evidence-based review. *Pancreas*. 2013;42(8):1210-7. PubMed PMID: 24152946.
- 40 Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. *Biologics*. 2012;6:207-19. PubMed PMID: 22904613.
- 41 Veereman G, Peeters M, Mohammad NH, Van Leeuwen M, Scholten R, Van Brabandt H. Management of pancreatic cancer: capita selecta. Brussels: KCE; 2017. Informe N°.: KCE report 286.

- 42 National Guideline Alliance. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. London: NICE; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29505215>.
- 43 Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):1028-61. PubMed PMID: 28784865.
- 44 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4. PubMed PMID: 20180029.
- 45 Balaban EP, Mangu PB, Yee NS. Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2017;13(4):265-9. PubMed PMID: 28399382.
- 46 Sohal DP, Mangu PB, Laheru D. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2017 Apr;13(4):261-4. PubMed PMID: 28399388.
- 47 Chan AC, Fan ST, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford)*. 2013;15(6):439-48. PubMed PMID: 23659567.
- 48 Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*. 1998;27(6):1572-7. PubMed PMID: 9620329.
- 49 Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, Group EGW. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii41-8. PubMed PMID: 22997453.
- 50 Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-14. PubMed PMID: 29307467.
- 51 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative

- Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55. PubMed PMID: 7165009.
- 52 Benson AB, 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(5):563-73. PubMed PMID: 28476736.
- 53 Eskens FA, van Erpecum KJ, de Jong KP, van Delden OM, Klumpen HJ, Verhoef C, et al. Hepatocellular carcinoma: Dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy. *Neth J Med*. 2014;72(6):299-304. PubMed PMID: 25319854.
- 54 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-80. PubMed PMID: 28130846.
- 55 Italian Association for the Study of the Liver. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2013;45(9):712-23. PubMed PMID: 23769756.
- 56 Ryder SD, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003;52 Suppl 3:iii1-8. PubMed PMID: 12692148.
- 57 Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceno J, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH]. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11): 511 e1-e22. PubMed PMID: 26971984.
- 58 European Union. ECIS - European Cancer Information System Geneva: European Union; 2018 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.
- 59 Rombouts SJ, Vogel JA, van Santvoort HC, van Lienden KP, van Hillegersberg R, Busch OR, et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2015;102(3):182-93. PubMed PMID: 25524417.
- 60 Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic

review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7(4):e1000267. PubMed PMID: 20422030.

- 61 Kew MC. Hepatic tumors and cysts. En: Feldman M, L.S. F, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1577-602.
- 62 Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(4):845-7. PubMed PMID: 28752469.
- 63 EUnetHTA. Comparators & Comparisons: Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s) 2015 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/WP7-SG3-GL-choice_of_comparator_amend2015.pdf.
- 64 Di Maio M, Daniele B, Gallo C, Perrone F. Re: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(21):1557; author reply -8. PubMed PMID: 18957679.
- 65 Bonnetain F, Bonsing B, Conroy T, Dousseau A, Glimelius B, Haustermans K, et al. Guidelines for time-to-event end-point definitions in trials for pancreatic cancer. Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event End-points in CANcer trials). *Eur J Cancer.* 2014;50(17):2983-93. PubMed PMID: 25256896.
- 66 EUnetHTA. Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment - SAFETY [Internet]. 2015 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/WP7-SG3-GL-safety_amend2015.pdf.
- 67 EUnetHTA. Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment Clinical Endpoints [Internet]. 2015 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/02/WP7-SG3-GL-clin_endpoints_amend2015.pdf.
- 68 EUnetHTA. Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment Health related quality of life and utility measures 2015 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Endpoints-used-for-Relative-Effectiveness-Assessment-Health-related-quality-of-life-and-utility-measures_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf.

- 69 EUnetHTA. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness 2015 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: <https://www.eunethta.eu/process-of-information-retrieval-for-systematic-reviews-and-health-technology-assessments-on-clinical-effectiveness/>.
- 70 EUnetHTA. Therapeutic medical devices Amsterdam: EUnetHTA; 2015 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: <https://eunethta.fedimbo.belgium.be/outputs/wp7-sg3-therapeutic-medical-devices-guideline>.
- 71 Fruhling P, Nilsson A, Duraj F, Haglund U, Noren A. Single-center nonrandomized clinical trial to assess the safety and efficacy of irreversible electroporation (IRE) ablation of liver tumors in humans: Short to mid-term results. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(4):751-7.
- 72 Paiella S, Butturini G, Frigerio I, Salvia R, Armatura G, Bacchion M, et al. Safety and feasibility of Irreversible Electroporation (IRE) in patients with locally advanced pancreatic cancer: results of a prospective study. *Dig Surg*. 2015;32(2):90-7.
- 73 Belfiore MP, Ronza FM, Romano F, Ianniello GP, De Lucia G, Gallo C, et al. Percutaneous CT-guided irreversible electroporation followed by chemotherapy as a novel neoadjuvant protocol in locally advanced pancreatic cancer: Our preliminary experience. *Int J Surg*. 2015;21 Suppl 1:S34-9.
- 74 Mansson C, Brahmstaedt R, Nilsson A, Nygren P, Karlson BM. Percutaneous irreversible electroporation for treatment of locally advanced pancreatic cancer following chemotherapy or radiochemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1401-6.
- 75 Huang KW, Yang PC, Pua U, Kim MD, Li SP, Qiu YD, et al. The efficacy of combination of induction chemotherapy and irreversible electroporation ablation for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2018;118(1):31-6.
- 76 Kluger MD, Epelboym I, Schrope BA, Mahendraraj K, Hecht EM, Susman J, et al. Single-Institution Experience with Irreversible Electroporation for T4 Pancreatic Cancer: First 50 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1736-43.
- 77 Lambert L, Horejs J, Krska Z, Hoskovec D, Petruzelka L, Krechler T, et al. Treatment of locally advanced pancreatic cancer by percutaneous

and intraoperative irreversible electroporation: general hospital cancer center experience. *Neoplasma*. 2016;63(2):269-73.

- 78 Scheffer HJ, Vroomen LG, de Jong MC, Melenhorst MC, Zonderhuis BM, Daams F, et al. Ablation of Locally Advanced Pancreatic Cancer with Percutaneous Irreversible Electroporation: Results of the Phase I/II PANFIRE Study. *Radiology*. 2017;282(2):585-97.
- 79 Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: A product from the ESRC Methods Programme 2006.
- 80 Ryan R, Cochrane Consumers and Communication Review Group. Cochrane Consumers and Communication Review Group: data synthesis and analysis 2013 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: <http://cccr.org>.
- 81 Institute of Health Economics. Quality appraisal of case series studies checklist Edmonton (AB): IHE; 2014 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: <https://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about>.
- 82 Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group. The ROBINS-I tool (Risk of bias in non-randomized studies of interventions) 2016 [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/risk-bias-non-randomized-studies-interventions>.
- 83 HTAi. Patient Group Submission template-Non Medicines HTA [consultado feb 12, 2019]. Disponible en: https://htai.org/wp-content/uploads/2018/02/PCISG-Resource-NonMeds_HTAi_Patient_Submission_Template_v1_Jun16.doc.
- 84 Distelmaier M, Barabasch A, Heil P, Kraemer NA, Isfort P, Keil S, et al. Midterm Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation of Malignant Liver Tumors Located Close to Major Portal or Hepatic Veins. *Radiology*. 2017;285(3):1023-31.
- 85 Niessen C, Beyer LP, Pregler B, Dollinger M, Trabold B, Schlitt HJ, et al. Percutaneous Ablation of Hepatic Tumors Using Irreversible Electroporation: A Prospective Safety and Midterm Efficacy Study in 34 Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(4):480-6.

- 86 Granata V, de Lutio di Castelguidone E, Fusco R, Catalano O, Piccirillo M, Palaia R, et al. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: preliminary report on the diagnostic accuracy of magnetic resonance, computer tomography, and contrast-enhanced ultrasound in evaluation of the ablated area. *Radiol Med*. 2016;121(2):122-31.
- 87 Eller A, Schmid A, Schmidt J, May M, Brand M, Saake M, et al. Local control of perivascular malignant liver lesions using percutaneous irreversible electroporation: initial experiences. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(1):152-9.
- 88 Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat*. 2013;12(3):233-41.
- 89 Vogel JA, van Veldhuisen E, Agnass P, Crezee J, Dijk F, Verheij J, et al. Time-Dependent Impact of Irreversible Electroporation on Pancreas, Liver, Blood Vessels and Nerves: A Systematic Review of Experimental Studies. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166987. PubMed PMID: 27870918.
- 90 Lee EW, Wong D, Prikhodko SV, Perez A, Tran C, Loh CT, et al. Electron microscopic demonstration and evaluation of irreversible electroporation-induced nanopores on hepatocyte membranes. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(1):107-13. PubMed PMID: 22137466.
- 91 van Gemert MJ, Wagstaff PG, de Bruin DM, van Leeuwen TG, van der Wal AC, Heger M, et al. Irreversible electroporation: just another form of thermal therapy? *Prostate*. 2015;75(3):332-5. PubMed PMID: 25327875.
- 92 van den Bos W, Scheffer HJ, Vogel JA, Wagstaff PG, de Bruin DM, de Jong MC, et al. Thermal Energy during Irreversible Electroporation and the Influence of Different Ablation Parameters. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(3):433-43. PubMed PMID: 26703782.
- 93 Moir J, White SA, French JJ, Littler P, Manas DM. Systematic review of irreversible electroporation in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(12):1598-604. PubMed PMID: 25307210.

8 Anexos

8.1 Bases de datos y estrategia de búsqueda para estudios primarios

Medline (PubMed)

	Search terms	N°
#1	<p>(((((Electropermeabilizat*[TIAB]) OR (“Electroporation”[Mesh] OR electroporat*[TIAB] OR electro-porat*[TIAB]) AND irreversib*[TIAB])) OR (IRE[TIAB] OR Nanoknife[TIAB] OR “Nano knife”[TIAB] OR NTIRE[TIAB] OR “NT IRE”[TIAB]))) AND (“Liver Neoplasms”[Mesh]) OR (“Liver”[Mesh] OR liver[TIAB] OR hepatic*[TIAB] OR hepatocel*[TIAB] OR hepato-cel*[TIAB])) AND (“Neoplasms”[Mesh] OR neoplas*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR hepatocarcinom*[TIAB] OR hepato-carcinom*[TIAB] OR metastas*[TIAB] OR malignanc*[TIAB]))) OR (((IRE[TIAB] OR Nanoknife[TIAB] OR “Nano knife”[TIAB] OR NTIRE[TIAB] OR “NT IRE”[TIAB])) OR (“Electroporation”[Mesh] OR electroporat*[TIAB] OR electro-porat*[TIAB]) AND irreversib*[TIAB])) OR Electropermeabilizat*[TIAB])) AND (“Pancreatic Neoplasms”[Mesh]) OR (((neoplas*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR adenocarcinom*[TIAB] OR adeno-carcinom*[TIAB] OR “Neoplasms”[Mesh])) AND (“Pancreas”[Mesh] OR pancreas[TIAB] OR pancreat*[TIAB] OR hepatopancrea*[TIAB]))) Filters activated: English, French, Italian, Portuguese, Spanish</p>	331

Embase (Ovid)

	Search terms	N°
1	(“IRE” or “NT IRE” or NTIRE or “Nano knife” or Nanoknife).ti,ab.	2841
2	exp irreversible electroporation/ or (Electropermeabilization or ((Electroporation or electro-poration) and Irreversib*)).ti,ab.	1636
3	1 or 2	3647
4	(liver* or hepatic* or hepatocel* or hepato-cel*).ti,ab.	1134412
5	liver/	401224
6	4 or 5	1218064
7	neoplasm/	406306
8	(neoplas* or tumor* or tumour* or cancer* or hepatocarcinom* or hepatocarcinom* or malignanc* or metastas*).ti,ab.	3528418
9	7 or 8	3566545

10	6 and 9	277811
11	liver tumor/	44723
12	10 or 11	294541
13	3 and 12	420
14	limit 13 to embase (english or french or italian or portuguese or spanish)	195
15	(IRE or Nanoknife or "Nano knife" or NTIRE or "NT IRE").ab,ti.	2841
16	exp irreversible electroporation/	479
17	((electroporation or electro-poration) and irreversib*) or Electroporameabilization).ab,ti.	1550
18	15 or 16 or 17	3647
19	neoplasm/	406306
20	(neoplas* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinom* or adenocarcinom* or adeno-carcinom* or malignanc*).ab,ti.	3700523
21	19 or 20	3738245
22	(pancreas or pancreat* or hepatopancreat*).ab,ti.	341820
23	21 AND 22	136301
24	pancreas tumor/	24324
25	23 OR 24	142721
26	18 AND 25	300
27	limit 26 to embase (english or french or italian or portuguese or spanish)	146
28	14 OR 27	286

Scopus

	Search terms	N°
#1	((TITLE-ABS-KEY (liver OR hepatic* OR hepatocel*) AND TITLE-ABS-KEY (neoplas* OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR hepatocarcinom* OR malignanc* OR metastas*) AND TITLE-ABS-KEY (ire OR nanoknife OR "Nano knife" OR ntire OR "NT IRE" OR "irreversible electroporation" OR "irreversible electro-poration" OR electroporameabilization))) OR (TITLE-ABS-KEY (pancreas OR pancreat* OR hepatopancrea*) AND TITLE-ABS-KEY (neoplas* OR cancer* OR tumor* OR carcinom* OR adenocarcinom* OR adeno-carcinom* OR malignanc*) AND TITLE-ABS-KEY (ire OR nanoknife OR "Nano knife" OR ntire OR "NT IRE" OR "irreversible electroporation" OR "irreversible electro-poration" OR electroporameabilization)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Italian"))	593

Web of Science

	Search terms	N°
# 1	TS = (liver or hepatic* or hepatocel* or hepato-cel*) OR TI = (liver or hepatic* or hepatocel* or hepato-cel*) AND LANGUAGE: (English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) Indexes = SCI-EXPANDED Timespan = All years	988789
# 2	TS = (neoplas* OR cancer* OR tumor* OR carcinom* OR tumour* OR hepatocarcinom* OR metastas* OR malignanc*) OR TI = (neoplas* OR cancer* OR tumor* OR carcinom* OR tumour* OR hepatocarcinom* OR metastas* OR malignanc*) AND LANGUAGE: (English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) Indexes = SCI-EXPANDED Timespan = All years	3258551
# 3	TS = (ire OR nanoknife OR "Nano knife" OR ntire OR "NT IRE" OR "irreversible electroporation" OR "irreversible electro-poration" OR electroporpermabilization) OR TI = (ire OR nanoknife OR "Nano knife" OR ntire OR "NT IRE" OR "irreversible electroporation" OR "irreversible electro-poration" OR electroporpermabilization) AND LANGUAGE: (English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) Indexes = SCI-EXPANDED Timespan = All years	9371
# 4	#3 AND #2 AND #1	499
# 5	TS = (pancrea* OR hepatopancrea*) OR TI = (pancrea* OR hepatopancrea*) AND LANGUAGE: (English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) Indexes = SCI-EXPANDED Timespan = All years	308830
# 6	TS = (neoplas* OR cancer* OR tumor* OR carcinom* OR adenocarcinom* OR adeno-carcinom* OR tumour* OR malignanc*) OR TI = (neoplas* OR cancer* OR tumor* OR carcinom* OR adenocarcinom* OR adeno-carcinom* OR tumour* OR malignanc*) AND LANGUAGE: (English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) Indexes = SCI-EXPANDED Timespan = All years	3260225
# 7	TS = (ire OR nanoknife OR "Nano knife" OR ntire OR "NT IRE" OR "irreversible electroporation" OR "irreversible electro-poration" OR electroporpermabilization) OR TI = (ire OR nanoknife OR "Nano knife" OR ntire OR "NT IRE" OR "irreversible electroporation" OR "irreversible electro-poration" OR electroporpermabilization) AND LANGUAGE: (English OR French OR Italian OR Portuguese OR Spanish) Indexes = SCI-EXPANDED Timespan = All years	9402
# 8	#5 AND #6 AND #7	218
# 9	#4 OR #8	656

CRD databases

	Search terms	N°
1	(Electroporation OR IRE OR Nanoknife OR "Nano knife") AND (liver* OR hepat*):TI	6
2	(Electroporation OR IRE OR Nanoknife OR "Nano knife") AND (pancrea*):TI	6
3	1 OR 2	9

Cochrane Library (Wiley)

	Search terms	Nº
#1	((Electroporation or electro-poration) and Irreversible):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
#2	(Electropermeabilization):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	IRE or (NT IRE) or NTIRE or (Nano knife) or Nanoknife:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	101
#4	#1 OR #2 OR #3	114
#5	(liver or hepatic* or hepatocel* or hepato-cel*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39325
#6	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67290
#7	neoplas* or cancer* or tumor* or tumour* or malignanc* or metastas* or carcinom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	166941
#8	#6 OR #7	172135
#9	#5 AND #8	11884
#10	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees	2576
#11	#9 OR #10	11884
#12	#4 AND #11	14
#13	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67290
#14	neoplas* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinom* or adenocardinom* or adeno-carcinom* or malignanc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	166829
#15	#13 OR #14	172010
#16	(pancrea* OR hepatopancrea*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11976
#17	#15 AND #16	5146
#18	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	1408
#19	#17 OR #18	5154
#20	#4 AND #19	14
#21	#12 OR #20	14

8.2 Estrategia de búsqueda para ensayos en marcha

clinicaltrials.gov

Cáncer de páncreas

	Search terms
#1	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND pancreas [DISEASE] AND Irreversible electroporation [TREATMENT]
#2	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND pancreatic [DISEASE] AND Irreversible electroporation [TREATMENT]
#3	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND hepatopancreatic [DISEASE] AND Irreversible electroporation [TREATMENT]
#4	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND hepatopancreatic [DISEASE] AND nanoknife [TREATMENT]
#5	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND pancreas [DISEASE] AND nanoknife [TREATMENT]
#6	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND pancreatic [DISEASE] AND nanoknife [TREATMENT]
#7	neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies pancreas nanoknife
#8	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND pancreas [DISEASE] AND "nano knife" [TREATMENT]
#9	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND pancreatic [DISEASE] AND "nano knife" [TREATMENT]
#10	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies) AND hepatopancreatic [DISEASE] AND "nano knife" [TREATMENT]

Cáncer de hígado

	Search terms
#1	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis) AND liver[DISEASE] AND irreversible electroporation [TREATMENT]
#2	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis) AND hepatic [DISEASE] AND irreversible electroporation [TREATMENT]
#3	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis) AND hepatocellular [DISEASE] AND irreversible electroporation [TREATMENT]
#4	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis) AND liver [DISEASE] AND "nano knife" [TREATMENT]
#5	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis) AND hepatic [DISEASE] AND "nano knife" [TREATMENT]
#6	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis) AND hepatocellular [DISEASE] AND "nano knife" [TREATMENT]
#7	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis) AND hepatic [DISEASE] AND nanoknife [TREATMENT]
#8	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis) AND liver [DISEASE] AND nanoknife [TREATMENT]
#9	neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR malignancy OR malignancies OR metastases OR metastasis hepatocellular irreversible electroporation

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Cancer de páncreas

	Search terms
#1	[search field condition]:Liver Neoplasms AND [Search field inetrvention]:irreversible electroporation
#2	[search field condition]:Liver* OR hepat* AND [Search field inetrvention]:IRE or "NT IRE" or NTIRE or "Nano knife" or Nanoknife

Cáncer de hígado

	Search terms
#1	[search field condition]:Pancreatic Neoplasms AND [Search field inetrvention]:Irreversible electroporation
#2	[search field condition]:Pancrea* AND [Search field inetrvention]:IRE or "NT IRE" or NTIRE or "Nano knife" or Nanoknife

EU clinical Registry

Cancer de páncreas

	Search terms
#1	Pancreatic AND "Irreversible electroporation"
#2	Pancreas AND "Irreversible electroporation"
#3	hepatopancreatic AND "Irreversible electroporation"
#4	hepatopancreatic AND IRE
#5	hepatopancreatic AND NT-IRE
#6	hepatopancreatic AND "Nano knife"
#7	hepatopancreatic AND Nanoknife
#8	pancreas AND Nanoknife
#9	pancreas AND "Nano knife"
#10	pancreas AND NT-IRE
#11	pancreas AND IRE
#12	pancreas AND electroporation
#13	pancreatic AND IRE
#14	pancreatic AND NT-IRE
#15	pancreatic AND "Nano knife"
#16	pancreatic AND Nanoknife

Cáncer de hígado

	Search terms
#1	liver AND "Irreversible electroporation"
#2	hepatic AND "Irreversible electroporation"
#3	hepatocellular AND "Irreversible electroporation"
#4	liver AND IRE
#5	liver AND NT-IRE
#6	liver AND "Nano knife"
#7	liver AND Nanoknife
#8	hepatic AND Nanoknife
#9	hepatic AND "Nano knife"
#10	hepatic AND NT-IRE
#11	hepatic AND IRE
#12	hepatocellular AND "Irreversible electroporation"
#13	hepatocellular AND IRE
#14	hepatocellular AND NT-IRE
#15	hepatocellular AND "Nano knife"
#16	hepatocellular AND Nanoknife

8.3 Nivel de calidad

Tabla 1. Perfil de evidencia GRADE para los estudios comparados sobre cáncer de páncreas.

Evaluación de la calidad		Resultados							Importancia			
		Número de pacientes/ efecto			Efecto							
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones	IRE	Comparador	Relativo (IC 95 %)	Absoluto (IC 95 %)	Calidad	
Efectividad												
Éxito del procedimiento												
1	Observacional (análisis comparado)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		0	No disponible	No estimable	NA	Muy baja	Importante
Supervivencia global												
1	Observacional (análisis comparado)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁵		10,03 meses	9,3 meses	HR 0,54 ($p = 0,053$)	NA	Muy baja	Crítica
Supervivencia a los 3 meses												
1	Observacional (análisis comparado)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁶		90,48 (IC 95 %: 67,0-97,5)	No disponible	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Supervivencia a los 6 meses												
1	Observacional (análisis comparado)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁶		75,00 (IC 95 %: 49,81-88,80)	No disponible	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Supervivencia a los 12 meses												
1	Observacional (análisis comparado)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁶		47,62 (IC 95 %: 24,37-67,71)	No disponible	No estimable	NA	Muy baja	Crítica

Evaluación de la calidad				Resultados					Calidad	Importancia		
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Número de pacientes/ efecto					
							Comparador	Relativo (IC 95 %)	Absoluto (IC 95 %)			
Supervivencia a los 18 meses												
1	Observacional (análisis comparado)	Muy serio ¹ NA ²	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		13,61 (IC 95 %: 2,33-34,71)	No disponible	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Supervivencia a los 24 meses: No disponible												
Supervivencia específica del cáncer: No disponible												
Supervivencia libre de enfermedad: No disponible												
Supervivencia libre de progresión: No disponible												
Tiempo hasta la recurrencia: No disponible												
Tiempo hasta la progresión: No disponible												
Tiempo hasta la recidiva local: No disponible												
Calidad de vida relacionada con la salud (escala de Karnofsky)												
1	Observacional (análisis comparado)	Muy serio ¹ NA ²	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		81 % del tiempo después de IRE KPS ≥ 70 (ICR: 65-98)	74 % del tiempo después de IRE KPS ≥ 70 (ICR: 14-88)	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Dolor: No disponible												
Seguridad												
Mortalidad específica de la intervención												
1	Observacional (análisis comparado)	Muy serio ¹ NA ²	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		0	No disponible	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Eventos adversos graves: No disponible												
Eventos adversos leves: No disponible												

¹No aleatorizado, los pacientes recibieron distintos tipos de tratamientos adyuvantes, falta información sobre la selección de los pacientes y el seguimiento y datos incompletos sobre los pacientes del grupo control.

²Solo un estudio.

³Tratamientos heterogéneos.

⁴Pequeño tamaño de muestra.

⁵Pequeño tamaño de muestra, no disponible el IC 95 %, solo o = 0.053.

⁶Pequeño tamaño de muestra, amplio IC.

Abreviaturas: HR = hazard ratio; IQR = rango intercuartílico; IRE = electropropración irreversible; NA = no aplicable; KPS = escala de Karnofsky.

Referencias: (77).

Tabla 2. Perfil de evidencia GRADE para los estudios de un solo brazo sobre cáncer de páncreas

Evaluación de la calidad		Resultados							Calidad	Importancia	
		Número de pacientes/efecto		Efecto		Otras consideraciones	Imprecisión	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa			
		Antes de IRE	Después de IRE	Relativo (IC 95 %)	Absoluto (IC 95 %)						
Efectividad											
Éxito del procedimiento											
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA (solo un estudio)	Muy serio ²	Muy serio ³	--	96,3 %	No estimable	NA	Muy baja	Importante
Supervivencia global											
6	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Muy serio (muy variable: 4,3 vs 22,6)	Muy serio ²	Muy serio ⁴	--	4,3-22,6 meses (mediana)	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Supervivencia a los 3 meses											
4	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	No serio (95-100)	Muy serio ²	Muy serio ⁴	--	95 %-100 %	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Supervivencia a los 6 meses											
4	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Muy serio (muy variable: 50 vs 100)	Muy serio ²	Serío ⁴	--	50 %-100 %	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Supervivencia a los 12 meses											
4	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Muy serio (muy variable: 20 vs 90)	Muy serio ²	Serío ⁴	--	20 %-90 %	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Supervivencia a los 18 meses: no disponible											
Supervivencia a los 24 meses											
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ⁵	Muy serio ²	Muy serio ⁴	--	37 %	No estimable	NA	Muy baja	Crítica

Supervivencia específica del cáncer: No disponible											
Supervivencia libre de enfermedad: No disponible											
Supervivencia libre de progresión											
3	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Muy seria (muy variable: 3, 19 vs 15,4)	Muy seria ²	Seria ⁴	--	3, 19-15,4 meses (mediana)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Tiempo hasta la recurrencia: No disponible											
Tiempo hasta la progresión											
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ⁵	Muy seria ²	Muy seria ⁴	--	3,32 meses (mediana)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Tiempo hasta la recidiva local											
3	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Seria (6,81 vs 12)	Muy seria ²	Seria ⁴	--	6,81-12 meses (mediana)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Calidad de vida relacionada con la salud (QLQ C30/PAN26)											
2	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	No seria	Muy seria ²	Muy seria ³		La calidad de vida descendió	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Dolor											
2	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	No seria	Muy seria ²	Muy seria ³		El dolor se incrementó	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Seguridad											
Mortalidad específica de la intervención											
7	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	No seria	Muy seria ²	Muy seria ³	0/226	0/226 (0 %)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Eventos adversos graves											
7	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Muy seria (0 % vs 50 %)	Muy seria ²	Muy seria ³	0/226	44/226 (19,47 %)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Eventos adversos leves											
7	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Muy seria (10 % vs 87,5 %)	Muy seria ²	Muy seria ³	0/226	74/226 (32,74 %)	No estimable	NA	Muy baja	Importante

¹Estudios de un solo brazo, numerosos riesgos de sesgo y falta de información.

²No hay grupo control

³Pequeño tamaño de muestra

⁴Pequeño tamaño de muestra en la mayoría de los estudios, amplio intervalo de confianza.

⁵Solo un estudio

⁶Pequeño tamaño de muestra, intervalo de confianza no disponible.

Abreviaturas: IRE = electroporación irreversible; NA = no aplicable.

Tabla 3. Perfil de evidencia GRADE para los estudios de un solo brazo sobre cáncer de hígado

Evaluación de la calidad		Resultados							Importancia			
		Número de pacientes/efecto			Efecto							
		Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Pre-IRE		Post-IRE	Relativo (IC 95 %)	Absoluto (IC 95 %)
Efectividad												
Éxito del procedimiento: no disponible												
Supervivencia global												
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		--	37,92 meses (IC 95 %: 30,28 -45,57)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Supervivencia a los 3 meses												
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		--	96,67 % (IC 95 %: 78,61-99,52)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Supervivencia a los 6 meses												
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		--	96,67 % (IC 95 %: 78,61 - 99,52)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Supervivencia a los 12 meses												
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		--	89,76 % (IC 95 %: 71,51 - 96,58)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Supervivencia a los 18 meses												
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		--	69,05 % (IC 95 %: 48,93 - 82,54)	No estimable	NA	Muy baja	Critica
Supervivencia a los 24 meses												
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		--	65,21 % (IC 95 %: 44,92 - 79,58)	No estimable	NA	Muy baja	Critica

Evaluación de la calidad				Resultados				Importancia				
Número de estudio	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Efecto					
							Número de pacientes/efecto		Calidad			
							Pre-IRE	Post-IRE	Relativo (IC 95 %)	Absoluto (IC 95 %)		
Supervivencia específica del cáncer: No disponible												
Supervivencia libre de enfermedad: No disponible												
Tiempo hasta la recurrencia: No disponible												
Tiempo hasta la progresión												
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		--	15,6 meses (mediana)	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Tiempo hasta la recidiva local												
1	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	NA ²	Muy serio ³	Muy serio ⁴		--	15,5 meses (media)	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Calidad de vida relacionada con la salud: No disponible												
Dolor: No disponible												
Seguridad												
Mortalidad específica de la intervención												
6	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	No serio	Muy serio ³	Muy serio ⁴		0/138	0/138 (0 %)	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Eventos adversos graves												
6	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Muy serio (0 % vs 28,6 %)	Muy serio ³	Muy serio ⁴		0/138	12/138 (8,7 %)	No estimable	NA	Muy baja	Crítica
Eventos adversos leves												
5	Observacional (serie de casos)	Muy serio ¹	Muy serio (10 % vs 100 %)	Muy serio ³	Muy serio ⁴		0/124	41/124 (33,1 %)	No estimable	NA	Muy baja	Importante

¹Estudios de un solo brazo, numerosos riesgos de sesgo y falta de información.

²Solo un estudio.

³No hay grupo control.

⁴Pequeño tamaño de muestra.

Abreviaturas: IRE = electroporación irreversible; NA = no aplicable.

