

Factores de respuesta tumoral tras ablación mediante radiofrecuencia del carcinoma hepatocelular sobre cirrosis

J. Calleja Kempin, A. Colón Rodríguez, A. Muro de la Fuente¹, G. Clemente Ricote², M. Prieto Martín¹, L. Santos Castro², A. Matilla Peña², R. Bañares Cañizares² y D. Martín Baena

Departamento de Cirugía General y Unidad de Trasplante Hepático. ¹Departamento de Radiodiagnóstico. Sección de Ecografía. ²Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Objetivo: la ablación por radiofrecuencia del hepatocarcinoma (ARF) es una técnica de reciente adquisición, cuya eficacia y factores predictivos no han sido suficientemente evaluados. El presente estudio fue diseñado para este análisis.

Pacientes y métodos: se han tratado 93 pacientes con hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico sin criterios de resección ni de trasplante hepático. El tratamiento se realizó mediante abordaje percutáneo, laparoscópico o mediante laparotomía con dos tipos de electrodos de radiofrecuencia, electrodo refrigerado y de perfusión respectivamente.

Resultados: la supervivencia global a los 1, 2 y 3 años fue del 88, 81 y 76%, con una supervivencia-libre de enfermedad (SLE) de 66, 31 y 17% respectivamente. El análisis multivariante demostró tres variables predictivas independientes: tamaño tumoral (< 3 cm frente > 3 cm; SLE a 1,2 y 3 años de 74, 44 y 30%, frente a 55, 12 y 0%; HR= 2,02; IC 95% 1,10-3,70; p = 0,02), número de nódulos (uno frente a más de uno; SLE a 1,2 y 3 años de 70, 36 y 22, frente a 50, 17 y 0%; HR= 1,92 IC 95% 0,95-3,93; p = 0,07) y tipo de electrodo (refrigerado frente a perfusión; SLE 80, 43 y 26% a 1, 2 y 3 años frente a 49, 12 y 0%; HR = 2,06; IC 95% 1,12-3,79; p = 0,02).

Conclusiones: a pesar de que la ARF proporciona una supervivencia global aceptable, la SLE es notablemente inferior. El tamaño del tumor, el número de nódulos y el tipo de electrodo de ARF fueron variables independientes asociadas a la SLE.

Palabras clave: Ablación tumoral. Radiofrecuencia. Hepatocarcinoma. Cirrosis hepática.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) sobre hígado cirrótico forma parte de la historia natural de la enfermedad hepática avanzada, hecho que condiciona las decisiones terapéuticas que deben tener en cuenta, no solamente el tamaño o la extensión tumoral, sino el grado de deterioro de la función hepática y la presencia de hipertensión portal. Por otra parte, en un determinado grupo de pacientes la evolución natural de este tipo de tumores permite alcanzar supervivencias relativamente largas (1). Todo ello explica la necesidad de individualizar el tratamiento en cada caso.

Existen diversas alternativas de tratamiento del CHC que incluyen terapias con intención curativa (trasplante hepático, resección quirúrgica o técnicas de ablación) y técnicas paliativas (quimioembolización). El trasplante hepático (TH) es la técnica que ofrece mejores resultados en pacientes seleccionados (2,3); sin embargo, la posibilidad de realizar este tratamiento es limitada, por la presencia de factores como contraindicaciones formales, edad avanzada, enfermedades asociadas, etc. Por otra parte, la resección quirúrgica está limitada a pacientes con función hepática preservada y sin hipertensión portal, por lo cual, a pesar de ser la alternativa teórica de tratamiento, su aplicabilidad es baja (4,5). La introducción de las técnicas de ablación tumoral mediante etanolización, o más recientemente, radiofrecuencia (6,7) han ampliado las posibilidades de tratamiento con intención curativa. Un reciente estudio controlado (8) ha podido demostrar que la ablación por radiofrecuencia (ARF), es superior a la etanolización en términos de recurrencia tumoral y supervivencia en CHC de 4 centímetros o menos, sin embargo, no se conocen en profundidad los factores que determinan la eficacia de la técnica. El objetivo del presente estudio fue analizar los factores predictivos de respuesta tumoral después de ARF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población del estudio

Se han analizado 93 pacientes diagnosticados de CHC sobre cirrosis hepática, tratados entre junio 1999 y junio 2004 mediante ARF. El diagnóstico de CHC se realizó mediante punción-aspiración con aguja fina en 70 casos y mediante tres pruebas de imagen coincidentes en el resto de los casos. El diagnóstico de cirrosis se realizó mediante biopsia hepática o en su defecto mediante criterios clínicos, biológicos o de imagen.

La ARF se realizó con intención curativa, en aquellos pacientes no subsidiarios de resección hepática (RH) o trasplante hepático (TH). Los criterios utilizados para la indicación de la resección fueron los del *Barcelona Clinic*

Liver Cancer Staging Classification (9), es decir, nódulo único de menos de 3 cm, ausencia de hipertensión portal significativa definida por un gradiente de presión venosa hepática inferior a 10 mmHg y presencia de función hepática conservada (Child A). Se consideraron como candidatos a TH aquellos pacientes con un nódulo único inferior a 5 cm o con tres o menos nódulos de un diámetro inferior a 3 cm, con edad inferior a 68 años, estadio funcional Child B o C y ausencia de comorbilidad relevante.

Procedimiento de la ARF

La ablación tumoral se realizó mediante dos sistemas de radiofrecuencia diferentes dependiendo del suministro hospitalario en cada momento. En la primera serie de pacientes con un electrodo del tipo "*Cool-Tip radio-frequency electrode (Radionics)*", con sistema de refrigeración interno mediante agua destilada fría, con un generador que obtiene un pico de potencia de 200 W, operando a 480 kHz. Esta tecnología se utilizó desde junio 1999 hasta marzo 2002 y en este periodo se trataron 44 pacientes (47,3%). Desde abril 2002 hasta junio 2004 se utilizó un electrodo Berchtold Medical Electronics®, con generador Elektrotom 106 HF-Thermo (*Berchtold Medizin-Elektronik Tuttingen*) operando a 350 KhZ, con perfusión de suero salino a 60-80 ml/h, alcanzando una temperatura de 70 a 100 °C. Durante este periodo de tiempo se trataron 49 pacientes (52,7%).

El procedimiento se llevó a cabo en quirófano en todos los casos, con monitorización por parte del anestesiólogo.

La vía de acceso se seleccionó en función de la localización anatómica de la lesión y su accesibilidad a la punción percutánea ("ventana ecográfica"). En 55 casos (59%) se utilizó anestesia local y sedación (acceso percutáneo), realizándose de forma ambulatoria en 10 pacientes. En los 38 casos restantes (41%) se requirió anestesia general, para la realización de laparoscopia o laparotomía.

En todos los casos el tratamiento de ARF se realizó mediante una ecografía. En los pacientes con ARF percutánea se realizó mediante un transductor ecográfico lineal perforado de 3,5 mHz (Toshiba®). En los procedimientos laparoscópicos, se utilizó un transductor de laparoscopia lineal multifrecuencia de punta flexible de 5 mHz (Toshiba®). En los casos tratados mediante laparotomía se realizó con un transductor convex multifrecuencia de 5 mHz. En todos los casos se utilizó un ecógrafo Toshiba Corevision.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) en la totalidad de los casos y con resonancia nuclear magnética (RNM) adicional en caso de no disponer de información concluyente con las exploraciones anteriores. Se realizó

un primer control entre las 6 y 8 semanas desde el tratamiento, y posteriormente cada 4 meses.

Se consideró tratamiento incompleto cuando en un primer control del seguimiento se objetivara captación de contraste por parte del nódulo tumoral tratado o en su proximidad (segmento), mientras que se consideró recidiva en el caso de objetivar captación de contraste por el tumor tratado tras un primer control negativo. La progresión tumoral fue considerada cuando en controles subsiguientes se hallaron nuevos nódulos tumorales en segmentos diferentes al del nódulo tratado.

En el caso de que en un primer control se objetivaran criterios de tratamiento incompleto, se realizó una nueva sesión de ARF; asimismo se realizaron sesiones adicionales si durante el seguimiento se apreció la reaparición de signos de CHC en la zona tratada o en zonas adyacentes a la lesión inicial (recurrencia). En caso de progresión multicéntrica de más de tres nódulos se desestimó una nueva ablación tumoral y se planteó tratamiento paliativo.

Procedimientos estadísticos

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad neoplásica (recurrencia o progresión). Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia, el tiempo de recurrencia o el tiempo hasta la progresión; la comparación de las funciones de supervivencia se realizó mediante el test de Breslow. Se consideró como significativo todo valor de $p < 0,05$.

Para la evaluación de la existencia de variables predictivas independientes asociadas a la variable principal, se desarrolló un modelo de Cox de riesgos proporcionales. Las variables continuas se introdujeron como variables dicotómicas de acuerdo al valor de la mediana. Se introdujeron en el modelo aquellas variables con un valor inferior a 0,1 en el análisis univariado así como aquellas consideradas como clínicamente relevantes. Los resultados se expresaron como HR con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. La presunción de riesgos proporcionales fue evaluada mediante la inclusión en el modelo de variables continuas dependientes de tiempo (obtenidas mediante el producto del logaritmo natural del tiempo y de aquellas covariables con un valor p inferior a 0,1 en análisis univariable). El modelo se desarrolló de acuerdo al método de máxima verosimilitud.

RESULTADOS

Las características clínicas y demográficas de los pacientes tratados se detallan en la tabla I.

Se realizaron un total de 158 sesiones de ARF [media por paciente 1,7 (0,3)]. La duración media del procedimiento fue de 15,3 (6,7) minutos. En la tabla II se detallan las características y localización de las lesiones tumorales así como el abordaje utilizado.

Tabla I. Características demográficas y clínicas de los pacientes tratados con ARF. Los resultados se expresan como número (porcentaje) en las variables cualitativas y como media (DE) en las variables cuantitativas

Variable	
Sexo (hombre)	73 (78,5)
Edad	66 (10,4)
Etiología de la cirrosis	
Hepatitis C	59 (63,4)
Abuso de alcohol	17 (18,3)
Hepatitis B	7 (7,5)
Hepatitis C y abuso de alcohol	5 (5,4)
Otras causas	5 (5,4)
Clase funcional (Child-Pugh)	
A	74 (79,6)
B	18 (19,4)
C	1 (1,1)

Tabla II. Características de los tumores tratados con ARF. Los resultados se expresan como número (porcentaje) en las variables cualitativas y como media (DE) en las variables cuantitativas

Característica	
Nodularidad	
Tumores uninodulares	75 (80,6)
Tumores multinodulares (2 ó 3 nódulos)	18 (19,4)
Localización tumoral	
Lóbulo derecho	58 (63)
Lóbulo izquierdo	27 (29)
Bilobar	8 (8)
Tamaño tumoral	3,04 (1,18)
Abordaje terapéutico	
Percutáneo	63 (67,7)
Laparoscópico	17 (18,3)
Laparotomía	12 (12,9)

Todos los pacientes con tumores uninodulares pertenecientes al grado A de la clasificación de Child tenían hipertensión portal significativa con un GPVH superior a 10 mmHg, aunque en algunos pacientes con signos claros de hipertensión portal (varices esofágicas o circulación derivativa en TAC) no se realizó estudio hemodinámico hepático.

Se observó una ablación satisfactoria del tumor en el primer control en 75 casos (80%), detectándose recidiva o progresión tumoral durante el seguimiento en 54 casos (58,1%). La supervivencia global fue de 88, 81 y 76% a 1,2 y 3 años respectivamente (Fig. 1), con una mediana (rango) de seguimiento de 469 (6-1851) días. Sin embargo, la probabilidad acumulada de supervivencia libre de enfermedad (ausencia de recidiva o progresión o ambas) fue del 66, 31 y 17% a 1, 2 y 3 años respectivamente (Fig. 2). En el análisis univariado no se observaron diferencias significativas para la supervivencia libre de enfermedad en relación con la edad (mayores o menores de 69 años), sexo, estadio de Child o tipo de abordaje terapéutico.

La supervivencia libre de enfermedad de los tumores de 3 cm o menos fue de 74, 44, 30% a 1, 2 y 3 años respectivamente, significativamente superior a la de los tumores con diámetros superiores a 3 cm que la supervivencia fue de 55, 12, 0%; ($p = 0,02$, Fig. 3). Igualmente, la supervivencia libre de enfermedad fue superior en los pacientes portadores de un nódulo único frente a los pacientes con tumores bi- o trinodulares (70, 36 y 22% frente a 50, 17 y 0% a 1, 2 y 3 años respectivamente; $p = 0,07$, Fig. 4). Por último la utilización de uno u otro tipo de electrodo influyó de manera relevante en la supervivencia libre de enfermedad. Así, los pacientes que fueron tratados con electrodo de refrigeración presentaron una mayor supervivencia que los pacientes tratados con electrodo de perfusión (80, 43 y 26% frente a 49, 12 y 0% a 1, 2 y 3 años respectivamente; $p = 0,02$; Fig. 5).

El modelo de riesgos proporcionales de Cox demostró que el tamaño del tumor, la presencia de multinodularidad y el tipo de electrodo utilizado fueron variables independientes asociadas a la supervivencia libre de enfermedad (Tabla III).

Tabla III. Resultado del modelo de Cox de riesgos proporcionales

Variable	p (sup) 1 año	p (sup) 2 años	p (sup) 3 años	p	HR crudo (IC 95%)	HR ajustado (IC 95%)
Diámetro tumoral						
< 3 cm	0,74	0,44	0,30	0,02	2,12	2,02
> 3 cm	0,55	0,12	0		(1,22-3,70)	(1,10-3,70)
Número de nódulos						
1	0,70	0,36	0,22	0,07	1,80	1,92
2 ó 3	0,50	0,17	0		(0,92-3,52)	(0,95-3,93)
Tipo de electrodo						
Refrigeración	0,80	0,43	0,26	0,02	2,48	2,06
Perfusión	0,49	0,12	0		(1,39-4,43)	(1,12-3,79)

El procedimiento se pudo completar en la sesión inicial en 91 casos (97,8%).

Globalmente, hubo nueve complicaciones intraoperatorias (9,6%) que correspondieron a dolor intenso en 5 casos (realizados con anestesia local), arritmia cardiaca en 2 casos (en los que fue necesaria la interrupción del procedimiento), rotura tumoral en un caso de CHC periférico, que requirió hemostasia mediante sutura durante una laparotomía y por último, hemobilia autocontrolada en un caso. En los dos casos de arritmia cardiaca el procedimiento se realizó días después sin complicaciones.

Entre la sintomatología postoperatoria inmediata las más frecuentes causas fueron el dolor de intensidad variable, con 20 casos (22%) y la fiebre con 15 casos (16%). En estos casos y a pesar del posible origen de la fiebre por necrosis tumoral se realizó tratamiento antibiótico. Otras complicaciones observadas fueron derrame pleural asintomático en 9 casos (9,6%), quemadura leve en la zona de colocación de la placa de radiofrecuencia en 6 casos (6,4%), ascitis postoperatoria de fácil tratamiento en 5 casos (5,3%), perforación de colon a la semana de la intervención (tras el alta del paciente) con *exitus* tras cirugía en un caso. Sin embargo, solamente se observó un caso de hemobilia autocontrolada, a pesar de tratar 2 tumores en contacto con la vesícula biliar y algunos en contacto con ductos hepáticos mayores. La mortalidad intrahospitalaria fue de 2 pacientes (2,1%), uno por fallo multiorgánico tras ARF por laparotomía (tumor de 5 cm) y otro caso de hemorragia postoperatoria por lesión diafragmática.

Seis pacientes tratados mediante ARF fueron posteriormente reevaluados como posibles candidatos a trasplante, en cinco de los cuales se observó una respuesta completa radiológica tras ARF. Sin embargo, el análisis de la pieza de hepatectomía, permitió demostrar necrosis completa en dos casos y parcial en los restantes.

DISCUSIÓN

La aparición de CHC sobre hígado cirrótico es considerada por muchos autores como parte de la historia natural de la cirrosis. El riesgo de CHC se ha estimado en torno al 3% por año, aumentando al 5% en caso de infección por VHC (10). Aunque en la actualidad, la resección quirúrgica y el TH son las técnicas de tratamiento más eficaces (2-5,11), su realización no es posible en la mayoría de los pacientes por la gravedad de la enfermedad de base (10,12); por ello es preciso desarrollar nuevos tipos de tratamiento menos agresivos, aunque con posibilidades curativas. La ARF ha surgido como un intento de realizar una curación de la neoplasia en un grupo amplio de pacientes con CHC, evitando descompensaciones de la enfermedad de base y, por tanto, con los menores costes posibles tanto sociales como económicos, ya que puede ser llevada a cabo incluso ambulatoriamente en gran cantidad de casos (13).

Los resultados del presente estudio, constituido por una población amplia y homogénea de pacientes, confirman que los pacientes tratados con ARF mantienen tasas de supervivencia aceptables que sobrepasan el 70% a los 3 años. Sin embargo, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad es marcadamente limitada. Es importante destacar que los criterios utilizados para la selección de los pacientes excluyen aquellos enfermos tributarios de tratamiento mediante resección, de tal forma que la comparación de los resultados del presente estudio y los datos procedentes de series quirúrgicas no es posible (4,5,14). Por otra parte, los resultados de la quimioembolización, técnica que ha demostrado una prolongación de la supervivencia en pacientes seleccionados con CHC extenso no tributario de tratamientos con intención curativa, no son comparables a los aquí obtenidos, debido a la marcada diferencia entre las características de ambas poblaciones (15).

Los resultados del presente estudio indican que el tamaño tumoral, la presencia de más de un nódulo y, sorprendentemente, el tipo de electrodo utilizado (16), se asociaron de manera independiente con la supervivencia libre de enfermedad, independientemente de la elevada tasa de respuesta inicial por otra parte similar a la obtenida en la mayoría de las series (17). Con respecto a los dos primeros factores, y, aunque los resultados de la literatura presentan una gran variabilidad, existe una marcada tendencia a considerarlos como determinantes en la eficacia del tratamiento (18-24).

Sin embargo, la influencia del tipo de electrodo utilizado no ha sido comunicado por otros autores; así, Giorgio y cols. (16), utilizando el mismo tipo de electrodo en un estudio con seguimiento a corto plazo, no obtiene resultados desfavorables. Esta observación obliga a que deba analizarse la influencia del tipo de electrodo en la efectividad del tratamiento y en la supervivencia del paciente cuando se utilicen diferentes tipos de electrodos.

La morbi-mortalidad postoperatoria observada tras ARF en la mayoría de las series, se puede considerar como baja (8, 24-28), y en general está en relación con la selección de pacientes y la curva de aprendizaje, la cual también puede afectar a la recidiva tumoral (29). En muchas series no existe mortalidad y la morbilidad es baja; así en 41 hospitales de Italia, la mortalidad fue del 0,3% con una tasa de complicaciones del 7,1% (30), cifras semejantes a las obtenidas por Curley y cols. en su serie de 608 pacientes tratados en el mismo centro (26). En nuestra experiencia, la estrecha relación entre radiólogos, hepatólogos y cirujanos ha sido una de las claves de los resultados obtenidos. De hecho, no hemos observado complicaciones técnicas importantes durante el procedimiento que hayan impedido su realización. Llama la atención la no aparición de complicaciones vasculares ni biliares, a pesar de haber tratado tumores vecinos a dichas estructuras, incluso en contacto con la vesícula biliar, hecho observado también por otros autores (31). Sin embargo es preciso reseñar la importancia de la proximidad

dad de vísceras huecas, especialmente el colon, que en nuestra serie produjo un fallecimiento por perforación a la semana del tratamiento, de forma semejante a la referida en otras experiencias (25,32).

Una de las complicaciones en relación con la técnica, no observada en nuestra experiencia, es la diseminación de células neoplásicas en el trayecto de la punción, que puede ser debido a biopsias previas, "recolocaciones" de la aguja por fallo en una primera punción o en caso de tratamiento de tumores muy periféricos. Llovet y cols. observaron hasta un 12,5% de diseminaciones tumorales en sus pacientes (33), sin embargo, otros autores han referido esta complicación entre el 0 y el 2,8% (34-36).

Teniendo en cuenta la elevada tasa de control tumoral en los primeros 12 meses, con escasa morbi-mortalidad, la ARF resulta, al menos "*a priori*", una buena técnica

de control tumoral para pacientes en lista de espera de TH. En este sentido, se pudo detectar en nuestra serie un elevado porcentaje de necrosis en los nódulos tumorales estudiados en los hígados explantados después del TH, datos similares a los previamente comunicados por Fontana y cols. (37) y Mazzaferro y cols. (38).

Aunque la ARF ha sido estudiada de forma insuficiente hasta la actualidad (39), los datos de este estudio sugieren que es una técnica aplicable, segura y de eficacia similar o incluso superior a la quimio-embolización, al tratamiento conservador en pacientes cirróticos descompensados (40) e incluso a la etanolización (41). Sin embargo la presencia de tumores de más de tres centímetros o multinodulares afectan de manera relevante a los resultados. La fuerte influencia del tipo de electrodo en la supervivencia libre de enfermedad debe ser confirmada en el futuro.