

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Técnicas ablativas y utilidad clínica de la ablación como primera línea de tratamiento en fase inicial del cáncer hepatocelular

Alejandro Forner

Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, ICMDM, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área Temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

PALABRAS CLAVE

Hepatocarcinoma;
Radiofrecuencia;
Resección quirúrgica;
BCLC;
Estadio muy inicial

Resumen

El objetivo de los programas de cribado es diagnosticar la enfermedad en estadios iniciales asintomáticos, preferentemente cuando las lesiones no han superado los 2 cm de tamaño. En este estadio de la enfermedad se pueden aplicar tratamientos potencialmente curativos con una excelente supervivencia a largo plazo. La ablación percutánea, preferentemente la radiofrecuencia, ha demostrado una gran capacidad de inducir necrosis completa en estas lesiones de pequeño tamaño con una mínima tasa de efectos secundarios y menor coste económico que la resección hepática. Por estos motivos, en los últimos años se ha sugerido que la ablación percutánea podría constituir la primera opción terapéutica en aquellos pacientes con hepatocarcinoma en estadio muy inicial. En este documento realizaremos una revisión de la evidencia científica que apoya el uso de la ablación percutánea en este escenario. Aunque no existe ningún ensayo clínico específicamente diseñado para evaluar cuál es la mejor opción terapéutica (ablación frente a resección) en el estadio muy inicial, múltiples estudios de cohortes, un metaanálisis y un estudio de coste-eficacia usando un modelo Markov sugieren que la ablación podría constituir la primera opción terapéutica en el carcinoma hepatocelular muy inicial, reservando la resección en aquellos casos en los que la ablación fracasa o no es factible.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatocarcinoma;
Radiofrequency;
Surgical resection;
BCLC;
Very early stage

Ablative techniques and the clinical utility of ablation as first-line treatment in the initial phase of hepatocellular cancer

Abstract

The objective of screening programs is to diagnose the disease in the initial asymptomatic stages, preferably when the lesions have not exceeded 2 cm in size. In this disease stage, potentially curative treatments can be applied with excellent long-term survival. Percutaneous ablation (preferentially radiofrequency) has shown a considerable capacity for inducing complete necrosis in these small lesions, with a minimal rate of adverse effects and a lower financial cost than hepatic resection. For these reasons, in recent years it has been suggested that percutaneous ablation could constitute the first therapeutic option in patients with hepatocarcinoma in very early stages. In this study, we conducted a review of the scientific evidence that supports the use of percutaneous ablation in this scenario. Although there are no clinical trials specifically designed to evaluate the better therapeutic option (ablation vs. resection) in the initial stages, numerous cohort studies, a metaanalysis and a cost-effectiveness study using a Markov model suggest that ablation could constitute the first therapeutic option in early stages of hepatocellular carcinoma, reserving resection for those cases in which ablation fails or is not feasible.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es reconocido como la sexta neoplasia más frecuente, la tercera causa de muerte por cáncer en el ámbito mundial¹ y constituye la principal causa de muerte en pacientes afectados de cirrosis hepática². El CHC es una neoplasia silente y, por tanto, en ausencia de programas de diagnóstico precoz, el CHC frecuentemente es diagnosticado en estadio avanzado asociado al desarrollo de síntomas, cuando no es factible la aplicación de tratamientos oncoespecíficos con capacidad para cambiar la historia natural de la enfermedad. En la actualidad, la comunidad científica acepta la aplicación de programas de cribado de CHC en pacientes afectados de hepatopatía crónica. Esto ha permitido diagnosticar el CHC en estadio inicial en aproximadamente el 40-50% de los casos³ y es, en estos casos, cuando es posible aplicar tratamientos con intención curativa^{4,5}. Se consideran tratamientos con capacidad curativa la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación percutánea. Su correcta aplicación en pacientes con CHC en estadio inicial permite la curación en algunos pacientes y supervivencias globales a 5 años > 50%⁶.

Ablación percutánea en el carcinoma hepatocelular. Resultados en carcinoma hepatocelular en estadio muy inicial

La ablación tumoral se basa en la inducción de necrosis mediante la inyección de productos químicos (frecuentemente alcohol o ácido acético) o mediante la modificación de la temperatura intratumoral (p. ej., radiofrecuencia, microondas, crioablación o láser). Aunque la ablación mediante alcohol (PEI, *percutaneous ethanol injection*) es la técnica más disponible y se ha usado en los últimos 20-30 años, en la actualidad se considera la radiofrecuencia (RFA, *radiofrequency ablation*) como la técnica ablativa de primera elección, debido a su mayor capacidad de inducir necrosis⁷⁻¹¹ y superio-

ridad en términos de supervivencia respecto a la PEI, de acuerdo a 3 metaanálisis recientemente publicados¹²⁻¹⁴. Ambas técnicas (PEI y RFA) son capaces de obtener, en la mayoría de los pacientes, necrosis completa de tumores < 2 cm, aunque la eficacia de estas técnicas disminuye con el tamaño de la lesión^{6,15}. En estas lesiones < 2 cm, ambas técnicas son igual de eficaces y ofrecen los mismos resultados en términos de supervivencia¹³. Por último, la RFA y la PEI son muy bien toleradas, sin prácticamente mortalidad asociada al procedimiento y una tasa de complicaciones mayores < 3%¹⁶.

El CHC en estadio muy inicial se define como el CHC solitario < 2 cm en pacientes con una cirrosis hepática compensada, sin hipertensión portal (HTP) clínicamente relevante¹⁷. Teniendo en cuenta que el CHC en estadio inicial tiene una probabilidad de diseminación muy baja¹⁸, los pacientes con cirrosis hepática compensada en ausencia de HTP presentan una expectativa de supervivencia de más del 90% a 5 años¹⁹, y dado que la ablación percutánea es capaz de producir necrosis completa en la gran mayoría de los CHC < 2 cm con mínimas complicaciones, la ablación percutánea podría competir con la resección quirúrgica en este grupo de pacientes BCLC (Barcelona Clínic Liver Cancer) 0. En los últimos años se han reportado excelentes supervivencias en pacientes con CHC muy inicial tratados con RFA, alcanzando supervivencias a 5 años > 70%²⁰⁻²², lo que claramente compite con los resultados obtenidos con la resección quirúrgica.

Evidencia científica que apoye a la radiofrecuencia como el tratamiento de primera elección en pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio inicial

Estudios aleatorizados

Hasta la fecha se han publicado únicamente 3 ensayos clínicos aleatorizados que comparan la resección quirúrgica frente a la RFA con resultados contradictorios: 2 de ellos

demuestran que no hay diferencias en la supervivencia entre ambas opciones terapéuticas^{23,24} y otro concluye que la resección quirúrgica es superior²⁵. Lamentablemente, estos 3 estudios evalúan la eficacia de ambas opciones terapéuticas en CHC en estadio inicial, por lo que incluyen pacientes con múltiples nódulos (hasta 3) y/o tumores > 2 cm. Por tanto, no se pueden extrapolar los resultados en el CHC en estadio inicial al estadio muy inicial. Además, existen múltiples limitaciones metodológicas, como por ejemplo en la aleatorización y en la asignación de tratamiento, que cuestionan la validez de los resultados.

Estudios no aleatorizados

Hay innumerables estudios no aleatorizados que han comparado ambas opciones terapéuticas, pero la gran mayoría evalúa ambas opciones terapéuticas en CHC en estadio inicial y solo unos pocos se limitan a incluir pacientes con tumores < 3 cm²⁶⁻²⁸. Lamentablemente, solo 1 de estos estudios ha incluido exclusivamente CHC únicos < 2 cm y ha demostrado que la RFA es superior a la resección quirúrgica²⁹. Evidentemente, estos estudios no aleatorizados presentan claros sesgos de selección que obligan a valorar estos resultados con cautela. Una lectura crítica de dichos estudios evidencia que la población tratada mediante resección quirúrgica presenta significativamente mejor función hepática y la edad media habitualmente es inferior. Además, en la mayoría de estos estudios no se describen las comorbilidades asociadas que condicionaron la elección de la opción terapéutica y que claramente podrían influir en la supervivencia. Por último, los pacientes tratados mediante resección quirúrgica presentan CHC muy iniciales confirmados tras el acto quirúrgico y el análisis de la pieza quirúrgica; por tanto, se excluye a los pacientes catalogados inicialmente como muy iniciales por técnicas de imagen pero que, posteriormente, presentan lesiones de mayor tamaño y/o lesiones adicionales en el acto quirúrgico. De esta forma se excluye una subpoblación con claramente peor pronóstico, que sí es incluida en los estudios en los que se evalúa la RFA.

Estudios de cohortes no comparativos

La información más valiosa de que disponemos para valorar qué opción terapéutica es mejor para los pacientes con CHC en estadio muy inicial proviene de estudios de cohortes no comparativos. Livraghi et al, en 2008, publicaron recientemente sus resultados con RFA en CHC muy inicial²⁰. En este estudio, los autores incluyeron 218 pacientes con CHC < 2 cm. La RFA obtuvo la necrosis completa de la lesión en el 97,2% de los casos y la supervivencia a 5 años de 100 pacientes catalogados por los autores como operables fue del 68,5%. Tateishi et al, en 2005, también reportaron excelentes resultados en esta población²¹, con supervivencias a 5 años del 83,8%. Por último, en nuestro centro hemos evaluado la supervivencia de una cohorte de 174 pacientes con CHC único < 2 cm. En esta cohorte, 36 pacientes presentaban una función hepática excelente, sin HTP y, por tanto, potenciales candidatos a resección quirúrgica. En esta subpoblación, la mediana de supervivencia fue de 9,7 años, con una supervivencia a los 5 años del 70,5%³⁰, lo que validaba los resultados de otros grupos.

Los resultados reportados con RFA compiten con los publicados con resección quirúrgica. La serie más grande de CHC muy inicial tratado mediante resección quirúrgica proviene de Japón³¹; en este registro se incluyeron 1.318 pacientes con CHC único < 2 cm y la supervivencia a 5 años fue del 71%. Más recientemente, Roayaie et al, en 2013, reportan la experiencia de 2 grupos occidentales en el CHC en estadio muy inicial³². En esta serie, el período de reclutamiento comprendió 20 años (1990-2009) y de los más de 2.000 pacientes tratados mediante resección quirúrgica, solo 132 presentaban un CHC unifocal ≤ 2 cm confirmado mediante análisis de la pieza quirúrgica. Un tercio de los pacientes no presentaba cirrosis, y los que la presentaban tenían una excelente función hepática. La mortalidad perioperatoria fue del 0,8% y la mediana de supervivencia de toda la cohorte fue de 74,5 meses, con una supervivencia a 5 años del 70%, reproduciendo los resultados publicados en Japón hace 10 años.

En resumen, los estudios de cohortes demuestran unas supervivencias a 5 años comparables con ambas opciones terapéuticas, a pesar del riesgo de sesgo de selección de las series quirúrgicas descrito en el apartado anterior.

Estudios de coste-eficacia

Por último, disponemos de estudios de coste-eficacia que han evaluado la utilidad de la RFA como primera opción terapéutica en el CHC en estadio muy inicial. Cho et al, en 2010, publicaron recientemente un modelo Markov para evaluar la utilidad de la RFA en este escenario. Dado que la resección hepática es el tratamiento estándar, los autores asumieron los mejores resultados de la resección quirúrgica y los peores resultados obtenidos con la RFA. Evaluaron 3 estrategias terapéuticas: grupo I (resección quirúrgica), grupo II (ablación percutánea y resección quirúrgica en caso de fracaso) y grupo III (ablación percutánea). En este modelo, la supervivencia media esperada fue de 7,577, 7,564 y 7,356 años en grupo I, grupo II y grupo III, respectivamente; la supervivencia a 5 años estimada fue del 62,5, 62,3 y 60,3% en grupo I, grupo II y grupo III, respectivamente. Tras múltiples subanálisis, los autores concluyen que las estrategias I y II son idénticas en términos de supervivencia, por lo que, considerando que la RFA es mucho menos invasiva y costosa, la RFA merece ser considerada como la primera opción terapéutica en los CHC en estadio inicial³³. Más recientemente, Cucchetti et al publicaron un metaanálisis y posteriormente un análisis coste-eficacia incluyendo 17 estudios y más de 8.000 pacientes. La principal conclusión fue que no hubo diferencias significativas entre RFA y resección quirúrgica en CHC único < 2 cm y que al tener la RFA menor coste, esta resultaba coste-eficaz³⁴.

Clasificación BCLC en 2012

Con la evidencia científica disponible en este momento y resumida previamente podemos concluir que la ablación percutánea, particularmente la RFA, podría perfectamente competir con la resección quirúrgica en pacientes con CHC en estadio inicial. Dado que la RFA es capaz de obtener una necrosis completa de la lesión con ablación del tejido hepático peritumoral en la mayoría de los casos y que muchas de

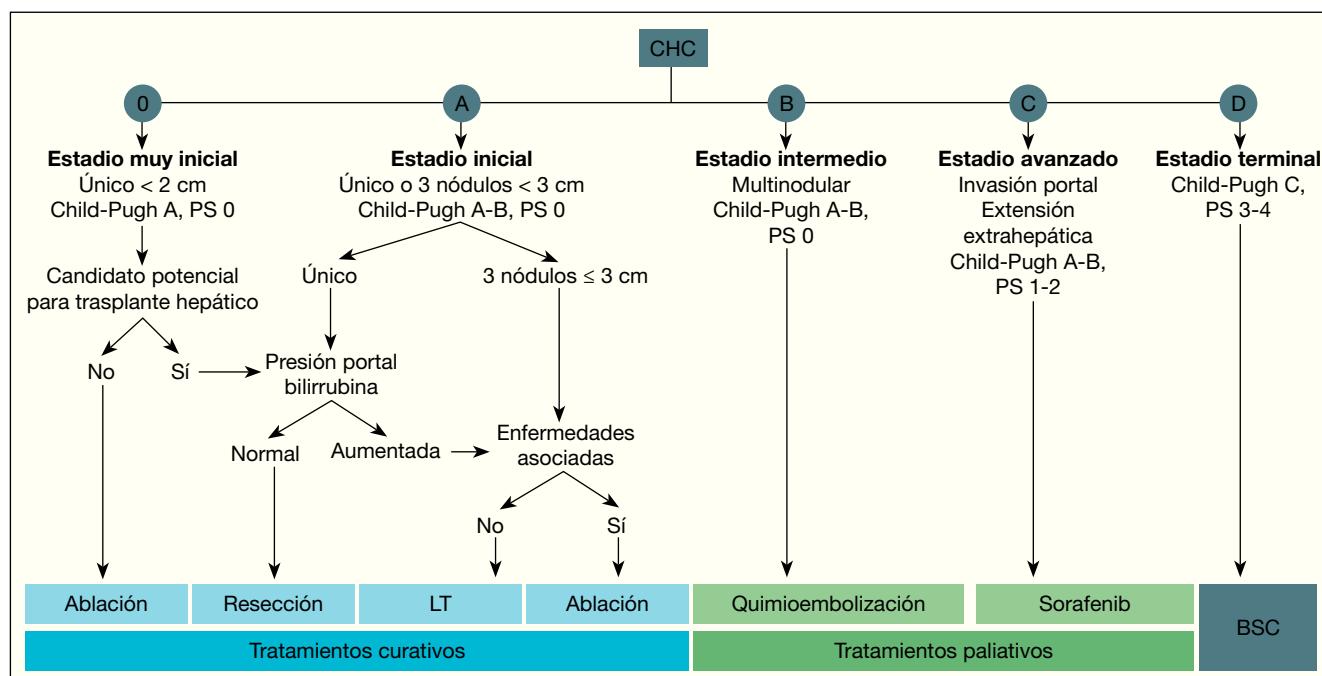


Figura 1 Sistema de cribado y algoritmo terapéutico propuesto por el Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC). BSC: best supportive care; CHC: carcinoma hepatocelular; LT: liver transplantation; PS: performance status. Reproducido con permiso de la revista *The Lancet* (referencia 6).

estas lesiones < 2 cm no presentan invasión microvascular y/o satélitosis, desde el punto de vista teórico, la RFA ofrece las mismas posibilidades terapéuticas que la resección quirúrgica. La única ventaja de la resección quirúrgica es la posibilidad de evaluar marcadores histológicos de recurrencia precoz (presencia de satélites y/o invasión microvascular). Si estos factores de riesgo de recidiva están presentes en la pieza resecada, se podría indicar trasplante hepático (indicación “*ab initio*”)^{35,36}. Si el paciente no es candidato a trasplante hepático, el reconocimiento de estos marcadores de riesgo de recurrencia no modifica la estrategia terapéutica ni el seguimiento. Dado que la resección hepática no ofrece mejor supervivencia que la RFA en el CHC en estadio muy inicial, la RFA se podría considerar como la primera opción terapéutica en los pacientes no candidatos a trasplante hepático, reservando la resección quirúrgica en los casos en los que la RFA fracase o en los pacientes potenciales candidatos a trasplante hepático, en particular si podemos ofrecer la posibilidad de trasplante hepático *ab initio*^{6,30}. Este es el principal cambio introducido en la última actualización del sistema de estadiaje BCLC, resumido en la figura 1^{6,30}.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303-10.
- Varela M, Reig M, De la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pasqual S, et al. Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:569-76.
- EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908-43.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53:1020-2.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245-55.
- Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:727-35.
- Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomised comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003;228:235-40.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127:1714-23.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54:1151-6.
- Shiina S, Teratani T, Obi S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129:122-30.
- Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of

- randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009;49:453-9.
13. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;52:380-8.
 14. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2009;104: 514-24.
 15. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;52:762-73.
 16. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012;107:569-77.
 17. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907-17.
 18. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*. 2005;25:133-42.
 19. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-31.
 20. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47:82-9.
 21. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer*. 2005;103:1201-9.
 22. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:1475-83.
 23. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006;243:321-8.
 24. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;57:794-802.
 25. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Annals of Surgery*. 2010;252:903-12.
 26. Hiraoaka A, Horiike N, Yamashita Y, Koizumi Y, Doi K, Yamamoto Y, et al. Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm, along with report of complications. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:2171-4.
 27. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:143.
 28. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzennente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg*. 2004;240:102-7.
 29. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology*. 2012;262:1022-33.
 30. Rodriguez de Lope C, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S75-87.
 31. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *The Liver Cancer Study Group of Japan*. *Hepatology*. 2000;32:1224-9.
 32. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: Results from two Western centers. *Hepatology*. 2013;57:1426-35.
 33. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology*. 2010;51:1284-90.
 34. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59:300-7.
 35. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012;55:132-40.
 36. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1294-300.