

## XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

### Actitud terapéutica ante la presencia de lesión focal hepática de menos de 2 cm

Ana Matilla

Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

#### Introducción

La única aproximación terapéutica en el carcinoma hepatocelular (CHC) que permite conseguir una supervivencia prolongada es la detección del tumor en un estadio precoz, lo cual posibilita aplicar tratamientos eficaces con intención curativa.

En nuestro medio, el CHC aparece en más del 90% de los casos sobre una cirrosis hepática, por lo que, en un intento de conseguir un diagnóstico precoz, se recomienda realizar cribado en todos los pacientes con cirrosis hepática en los que el diagnóstico de esta complicación pueda ser tratado<sup>1,2</sup>.

La aplicación de los programas de cribado ha permitido que actualmente el diagnóstico de CHC precoz sea posible en un 30-60% de los casos en países occidentales<sup>3</sup>. En este sentido, un reciente estudio realizado en nuestro país confirma que el 47,7% de los CHC se diagnostican dentro de los programas de cribado. Y como cabría esperar, los pacientes que se diagnostican de CHC dentro de un programa de cribado presentan estadios significativamente más precoces, y consecuentemente la aplicación de tratamientos con intención radical, así como la posibilidad de ser evaluados como candidatos a trasplante hepático (TH), es significativamente superior que en los pacientes diagnosticados fuera de programas de cribado<sup>4</sup>.

La cada vez mayor implementación de los programas de vigilancia, probablemente contribuya a que, en los próximos años, continúe aumentando la frecuencia del diagnóstico precoz.

Correo electrónico: [amatilla@gmail.com](mailto:amatilla@gmail.com)

#### Diagnóstico del hepatocarcinoma de pequeño tamaño

Cuando se detecta un nódulo hepático en el cribado eco-gráfico de un paciente con cirrosis hepática, el inequívoco diagnóstico de CHC representa un importante reto clínico, además de un paso crítico previo a establecer la indicación de tratamiento. Dicho diagnóstico es todavía más complicado cuando se trata de nódulos de *pequeño tamaño* ( $\leq 2$  cm), cada vez más frecuentemente detectados como consecuencia de la correcta vigilancia en la población de riesgo.

En la mayoría de las neoplasias, el diagnóstico se basa en la confirmación mediante biopsia. En el CHC, la confirmación histológica tiene algunas limitaciones. La localización de la lesión a biopsiar, en ocasiones, dificulta su punción; puede haber trastornos de la coagulación o la presencia de ascitis secundarios a la enfermedad hepática de base que contraindiquen el procedimiento; y por supuesto no es un procedimiento exento de riesgos (sangrado o diseminación tumoral)<sup>5</sup>. Además existe la posibilidad de falsos negativos, como consecuencia de un error de muestra, o la dificultad en ocasiones de distinguir entre CHC bien diferenciado y mínimos cambios displásicos.

Sin embargo, el desarrollo de mejores técnicas de imagen junto con marcadores tumorales específicos, ha permitido establecer el diagnóstico en ausencia de confirmación histológica en muchas neoplasias. Esto ha hecho necesaria la definición de criterios de *diagnóstico no invasivo* en el CHC, que permitan un diagnóstico seguro, basado en el comportamiento de las lesiones en pruebas de imagen dinámicas.

En este sentido, las recomendaciones tanto en el Consenso Europeo para el Estudio del Hígado de 2005 como en

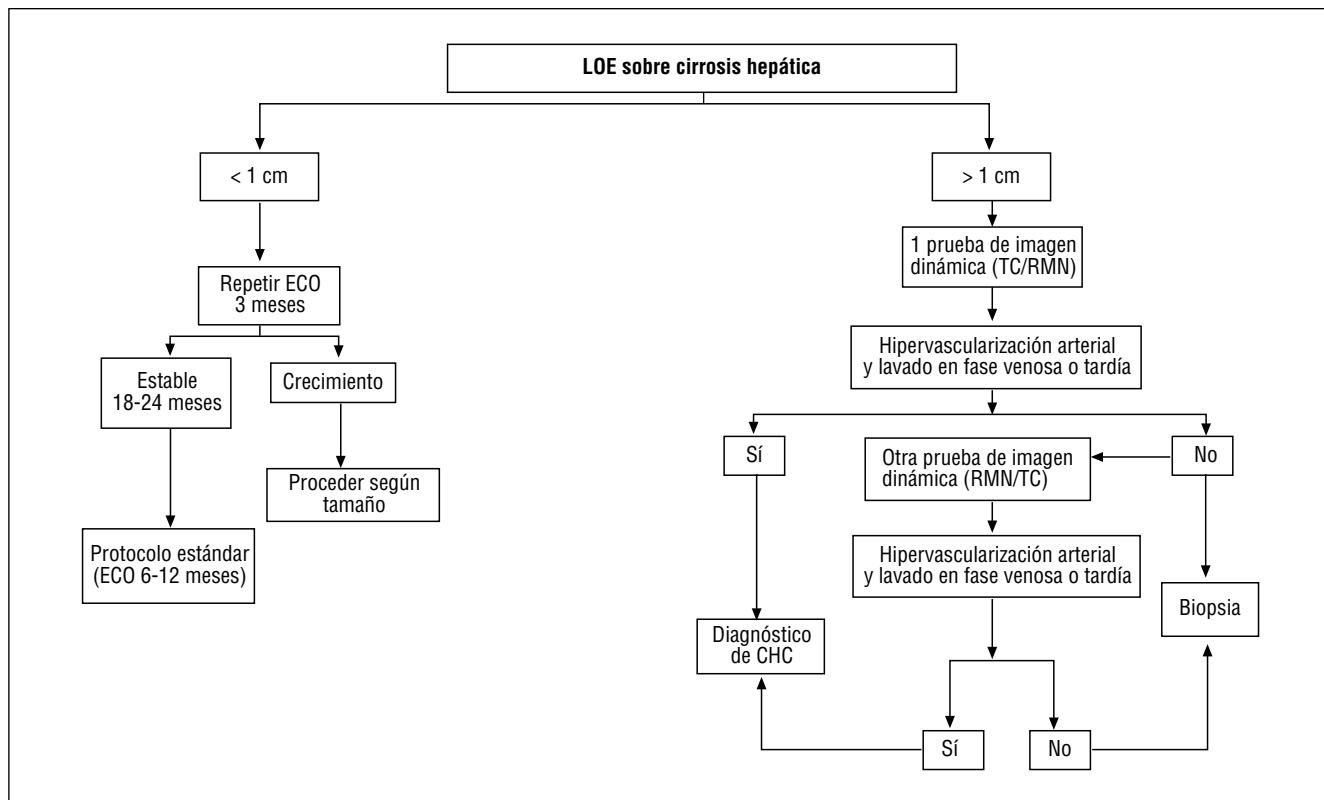


Figura 1 Algoritmo diagnóstico de LOE de pequeño tamaño detectado en el cribado ecográfico de pacientes de alto riesgo. Traducido de las guías de la AASLD de 2010<sup>2</sup>.

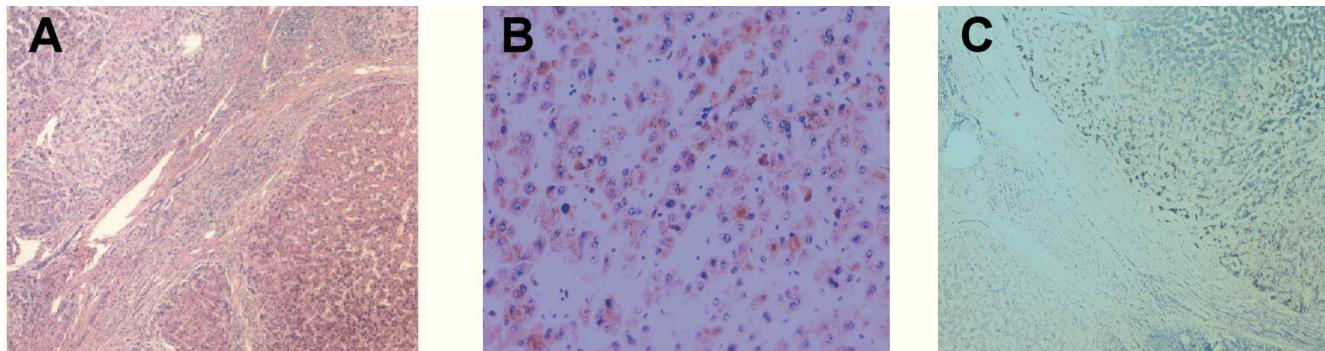
la Guía de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) de 2005<sup>1</sup> basan el *diagnóstico no invasivo* del CHC en el típico comportamiento de dichas lesiones en pruebas de imagen dinámicas, tomografía computarizada multidetector cuatrífásico o angiorresonancia magnética. Este comportamiento viene definido por una *hipercaptación de contraste en fase arterial*. Esto se debe a su vascularización predominantemente arterial, a diferencia del resto del parénquima hepático no tumoral, en el que el flujo arterial se mezcla con el flujo venoso que no contiene contraste, diluyendo así el contraste. Y un *lavado en la fase venosa o en la fase tardía* denominado “*washout*”, debido a que el flujo arterial a través de la lesión ya no contiene contraste, y dado que este tipo de lesiones no tiene suministro sanguíneo portal, y es el flujo sanguíneo portal el que contiene en esa fase el contraste, se ve una menor captación de contraste que en el resto del parénquima hepático.

La actitud diagnóstica recomendada ante los nódulos detectados en el cribado ecográfico varía dependiendo del tamaño de la lesión. En nódulos < 1 cm es poco probable que se trate de CHC, no son necesarios otros estudios y tan sólo se recomienda seguimiento cada 3 meses, y sólo si crecen actuar según tamaño<sup>1,2</sup>. En nódulos > 2 cm, una prueba de imagen en la que se demuestre un comportamiento típico sería suficiente para hacer el diagnóstico. Sin embargo, y tratando de evitar falsos positivos, en nódulos de 1-2 cm se consideran necesarias para el diagnóstico 2 pruebas de imagen coincidentes con comportamiento típico<sup>1</sup>.

Estos criterios no habían sido evaluados prospectivamente, lo cual es especialmente importante en nódulos hepáticos de pequeño tamaño. En este sentido, recientemente Forner et al han validado la eficacia diagnóstica de los criterios de la AASLD, demostrando una especificidad del 100% y aboliendo, por tanto, los falsos positivos<sup>6</sup>. Posteriormente otros estudios han validado igualmente los criterios AASLD, demostrando además que el comportamiento típico es tan altamente específico que una única prueba de imagen es suficiente para el diagnóstico, incluso en nódulos de pequeño tamaño<sup>7,8</sup>.

Por todo ello, el algoritmo de *diagnóstico no invasivo de CHC* en las últimas guías de la AASLD<sup>2</sup> se ha modificado para nódulos de 1-2 cm de diámetro con respecto al algoritmo previo (fig. 1).

Pero la sensibilidad del diagnóstico no invasivo es baja, y de forma más frecuente en los nódulos de pequeño tamaño. En el estudio de Forner et al<sup>6</sup>, sólo un 30% de los casos de CHC precoces presentó comportamiento típico en las pruebas de imagen. En un intento de aumentar la sensibilidad de las técnicas de imagen en el diagnóstico no invasivo del CHC, sobre todo en CHC de pequeño tamaño, recientemente se han introducido los contrastes órgano-específicos o contrastes duales, que podrían evaluar no sólo la neoangiogénesis sino también la alteración metabólica de los hepatocitos, así como la pérdida de algunos elementos celulares. Ello podría facilitar un diagnóstico de malignidad en fases más tempranas de la carcinogénesis, mejorando la precisión diagnóstica en el CHC, la caracterización de lesio-



**Figura 2** “Early HCC” o del tipo vagamente nodular. Bien diferenciado. A) Histopatología de la invasión estromal (hematosilina-eosina a 40 aumentos). B) Patrón de crecimiento trabecular con ocasionales seudoglándulas (hematosilina-eosina a 200 aumentos). C) Tinción positiva para glypican-3. Por cortesía de la Dra. Isabel Peligros.

nes hipervasculares, así como una mejor estadificación preoperatoria<sup>9</sup>.

A pesar de todos los avances en las técnicas de imagen, un porcentaje todavía importante de casos, más frecuentemente en CHC de pequeño tamaño, requiere la confirmación histológica para su correcto diagnóstico. Sin embargo, la diferenciación entre nódulo displásico y CHC precoz, frecuentemente bien diferenciado, es una cuestión todavía no resuelta, incluso entre anatómopatólogos expertos<sup>10</sup>. En este sentido, en los últimos años se ha hecho un importante esfuerzo en la búsqueda de marcadores tisulares que facilitan el diagnóstico del CHC precoz. El glypican 3, marcador sérico y tisular de CHC, con alta sensibilidad (77%) y especificidad (96%) en el diagnóstico de CHC de pequeño tamaño (fig. 2)<sup>11</sup>. La Heat Shock Protein 70 (HSP70), gen implicado en la regulación del ciclo celular, en la apoptosis y en la génesis tumoral, con inmunorreactividad positiva en la mayoría de los CHC, siendo negativo en los nódulos no malignos, por lo que se considera como marcador de malignidad<sup>12</sup>. La glutamin-sintetasa, enzima que transforma el glutamato y el amonio en glutamina, principal fuente de energía de las células tumorales. La combinación de más de uno de estos marcadores de malignidad incrementa la precisión diagnóstica. Cuando se aplica un panel con los 3 marcadores, el hallazgo de 2 de ellos positivos, tiene una sensibilidad del 72% y especificidad del 100% para detectar malignidad<sup>12</sup>. Otros marcadores como el CK7 o CK19 ayudan a la demostración de invasión estromal, permitiendo así la diferenciación entre nódulo displásico y CHC<sup>13</sup>. Más recientemente se han producido importantes avances en el diagnóstico molecular del CHC precoz, que podrían facilitar también el diagnóstico diferencial con los nódulos displásicos<sup>14</sup>.

### Descripción histológica del carcinoma hepatocelular de pequeño tamaño

Se define el *CHC de pequeño tamaño* como aquel tumor con un diámetro  $\leq 2$  cm.

Estudios recientes, en los que se ha revisado el comportamiento anatómopatológico de los CHC de pequeño tamaño, distinguen 2 grupos clínico-patológicos diferentes denominados: “early HCC” y “small or progressed HCC”<sup>15</sup>.

El “early HCC” es generalmente hipovascular, de márgenes mal definidos y generalmente bien diferenciado. Las células muestran variables grados de displasia y hay invasión hacia los espacios porta por células tumorales (invasión estromal), pero no existe invasión vascular portal, ni metástasis intrahepáticas microscópicas en la vecindad del tumor. Este tipo es el que se correlaciona con el estadio anatómopatológico de “carcinoma in situ”. El “small or progressed HCC” tiene márgenes bien definidos, comportamiento vascular típico de CHC, y en la mayoría de los casos moderadamente diferenciado e histología característica del CHC<sup>15,16</sup>. Este segundo tipo, con frecuencia muestra invasión microvascular, invasión portal microscópica en más del 25%, y satelitosis hasta en un 10%<sup>17</sup>, lo que hace suponer un peor pronóstico después del tratamiento con respecto al “early HCC”.

Dada la enorme dificultad para distinguir entre precursores malignos y CHC precoz, en un intento de armonizar la aproximación histológica en países occidentales frente a patólogos japoneses, en el año 2009 se publicó la primera guía de consenso del Grupo Internacional para el Estudio de la Neoplasia Hepática (ICGHN) para el diagnóstico de “lesiones nodulares de pequeño tamaño en el hígado cirrótico”. Tras correlacionar las características clínicas y patológicas en el CHC precoz, se establecen 3 fases en la evolución a neoplasia en los hígados cirróticos: una primera fase premaligna, en la que se engloban los nódulos displásicos de bajo grado y nódulos displásicos de alto grado; una segunda fase de CHC bien diferenciado del tipo vagamente nodular y que representa el “early HCC”, y una tercera fase de CHC pequeño del tipo claramente nodular y moderadamente diferenciado, que representa el “small or progressed HCC”<sup>16</sup>.

### Tratamiento del carcinoma hepatocelular de pequeño tamaño

Para conseguir los mejores resultados en el tratamiento del CHC es necesaria una cuidadosa selección de los candidatos para cada opción terapéutica, y la experta aplicación de cada uno de los tratamientos.

Los tratamientos que ofrecen la más alta tasa de respuesta completa, y por tanto *potencialmente curativos*, son

la resección quirúrgica (RQ), el TH y las técnicas de ablación percutánea<sup>18</sup>.

De acuerdo a la clasificación BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), CHC de pequeño tamaño ( $\leq 2$  cm) correspondería al *estadio muy precoz o estadio 0*. En los casos en que el CHC precoz asiente sobre una cirrosis descompensada, el tratamiento de elección es, sin duda, el TH. En el caso de que dicha neoplasia asiente sobre una cirrosis compensada, el tratamiento de elección es, a día de hoy, una cuestión no resuelta. No hay amplios y robustos estudios que comparan dichos tratamientos, considerados efectivos en el CHC precoz, ni tampoco estudios que comparan estos tratamientos con no hacer tratamiento.

### Resección quirúrgica

La resección quirúrgica del CHC en pacientes cirróticos requiere de una cuidadosa selección de los candidatos para minimizar el riesgo de fallo hepático postoperatorio, con el consiguiente incremento de mortalidad. La selección de los candidatos ideales a la cirugía incluye, por una parte, una adecuada evaluación de la reserva funcional hepática, y por otra de la extensión tumoral.

Para la selección de los candidatos, muchos grupos japoneses basan la decisión de la cirugía en la determinación de la tasa de retención de verde de indocianina a los 15 min (ICGR 15)<sup>19</sup>. Establecen así un algoritmo de decisiones para el tratamiento quirúrgico basándose en 3 parámetros: la presencia o ausencia de ascitis, bilirrubina total y el ICGR 15. La posibilidad de cirugía viene dada por los 2 primeros parámetros, y el máximo volumen hepático que puede ser resecado viene restringido por el último parámetro<sup>20</sup> (fig. 3).

Por el contrario, tanto grupos europeos como americanos basan la selección de los posibles candidatos a la cirugía en la presencia o no de hipertensión portal (HTP). La presencia de HTP significativa viene determinada por un GPVH  $\geq 10$  mmHg medido por cateterismo hepático o de forma indirecta mediante la asociación de trombopenia por debajo de 100.000 y esplenomegalia significativa. La bilirrubina y la presencia de HTP significativa son los mejores predictores de buenos resultados tras la cirugía. Si no hay HTP significativa y la bilirrubina es normal se logran supervivencias de hasta el 70% a los 5 años sin prácticamente riesgo de fallo hepático postoperatorio y sin descompensación tras la RQ. La supervivencia baja a un 50% en los pacientes con HTP, que desarrollan muy frecuentemente descompensación de la cirrosis tras la RQ, habitualmente en forma de ascitis. Y supervivencias menores de un 30% si ambos factores son desfavorables<sup>21</sup>. La utilidad de la presión portal como predictor de los resultados tras la cirugía ha sido recientemente validada también por grupos japoneses. Sin embargo, cuando los pacientes con HTP son seleccionados mediante el ICGR 15, la supervivencia tras la cirugía es sólo ligeramente inferior a la de los pacientes sin HTP<sup>22</sup>.

En la década de los ochenta la RQ en el CHC lograba supervivencias tan bajas como de alrededor de un 32% a los 5 años<sup>23</sup>. Avances muy importantes de los últimos años han permitido incrementar la supervivencia a largo plazo: diagnóstico del CHC en estadios más precoces, una más correcta evaluación preoperatoria de la enfermedad hepática de base, mejoras en la técnica quirúrgica (disector ultrasónico, maniobra Pringle, etc.) y un manejo perioperatorio óptimo de estos pacientes. Además de la ayuda que ha supuesto la introducción de la ecografía intraoperatoria, que

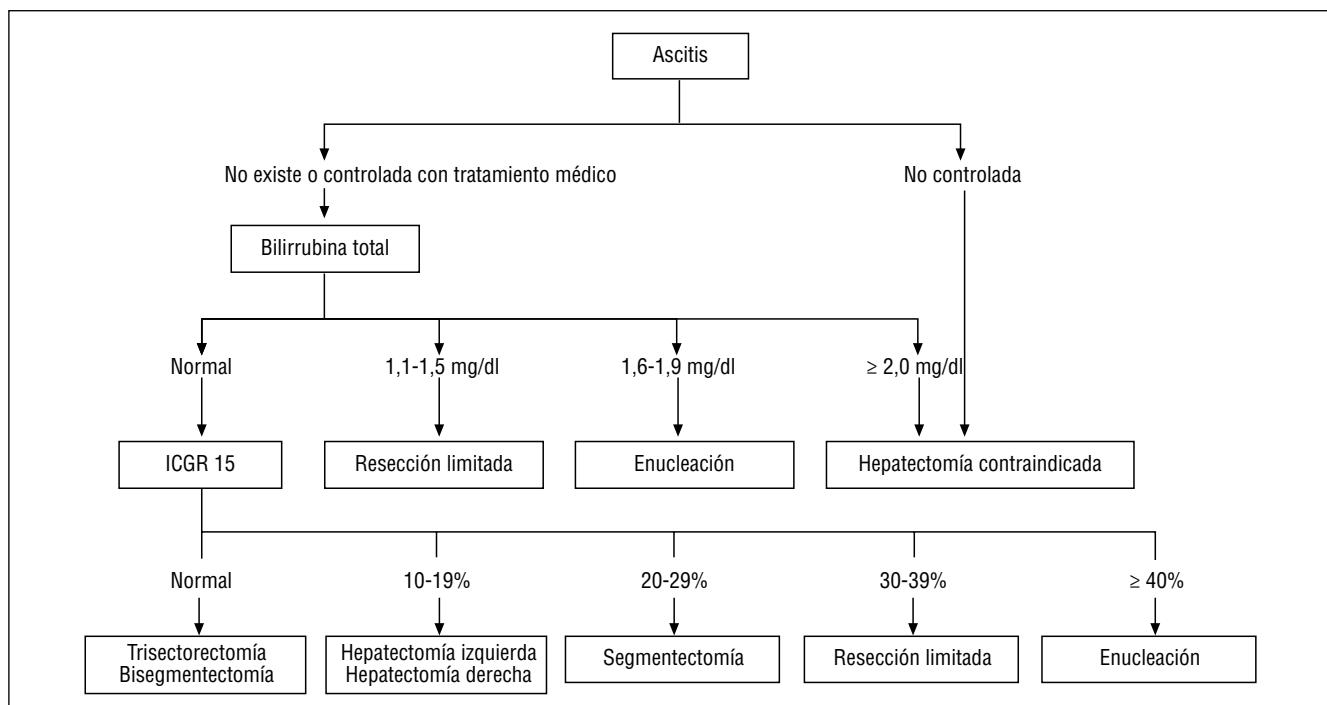


Figura 3 Algoritmo terapéutico de la Universidad de Tokio. Selección de la técnica quirúrgica en pacientes con reserva funcional hepática alterada. Traducido de Makuuchi et al<sup>20</sup>.

permite facilitar la localización y la mejor estadificación tumoral, y facilita la realización de resecciones anatómicas, más correctas desde el punto de vista oncológico, ya que incluyen las lesiones satélites<sup>17</sup>. Con todo ello, actualmente los estándares para la cirugía del CHC en la cirrosis hepática incluyen una mortalidad perioperatoria de menos de un 1-3%; en algunos grupos de trabajo se ha conseguido incluso una mortalidad perioperatoria del 0%<sup>24,25</sup>, requerimientos transfusionales de menos de un 10% y una supervivencia a los 5 años de al menos el 50%<sup>25</sup>. En algunas series recientes y en pacientes seleccionados, se han alcanzado supervivencias a largo plazo de hasta el 70%. Estos resultados, por tanto, son absolutamente comparables con los del TH<sup>26,27</sup>. Es más, en las últimas series publicadas de grupos orientales se logran tasas de supervivencia a los 5 años tan altas como del 79-81% en pacientes con CHC de pequeño tamaño, hasta 5 cm<sup>28,29</sup>. Sin embargo, estos son datos procedentes de grupos de trabajo con amplia experiencia y pueden no reflejar la realidad general. Además, recientemente se ha visto que los pacientes sometidos a resección con CHC precoz asociado a cirrosis por el virus de la hepatitis B (VHB), podrían tener una mejor supervivencia a largo plazo que los pacientes con CHC sobre cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>30</sup>, lo cual es extraordinariamente relevante a la hora de interpretar y comparar datos entre diferentes áreas geográficas, ya que en países orientales la cirrosis asociada al VHB es la causa más frecuente de cirrosis, mientras que en el mundo occidental el VHC es la etiología más frecuente.

Tres variables emergen como principales factores predictivos de supervivencia: tamaño, número y presencia de invasión vascular<sup>21,31,32</sup>. En un amplio estudio japonés se demuestra cómo un tamaño tumoral de hasta 2 cm es un factor predictivo independiente de supervivencia, logrando tasas de supervivencia a los 5 años del 66%, frente al 52% en tumores de entre 2 y 5 cm, y el 37% en tumores mayores de 5 cm. En este mismo estudio, la supervivencia a los 5 años en pacientes con resección de tumores únicos fue del 56 frente al 26% en pacientes con 3 o más tumores<sup>33</sup>. Por otra parte, la invasión vascular, directamente relacionada con la diferenciación histológica y el tamaño del nódulo principal, puede ocurrir hasta en el 20% de los tumores de hasta 2 cm, en el 30-60% en tumores de entre 2 y 5 cm y por encima del 60-90% en tumores mayores de 5 cm<sup>10</sup>.

Sin embargo, los buenos resultados de la cirugía se ven ensombrecidos por la alta tasa de recurrencia tras la cirugía, hasta un 70% a los 5 años<sup>2</sup>. Los factores que mejor predicen el riesgo para la recurrencia son la presencia de invasión microvascular, la satelitosis y la pobre diferenciación histológica<sup>32</sup>. Desgraciadamente se trata de factores que muy difícilmente se pueden evaluar antes de la cirugía, y en el futuro se espera que el estudio genético y molecular del CHC pueda proporcionar esta información. Se ha observado que la recurrencia del CHC tras la RQ puede deberse a metástasis intrahepáticas (recurrencia verdadera, en relación con presencia de invasión microvascular y satelitosis) o aparición de tumor de novo<sup>25</sup>. Mediante estudios genéticos moleculares se ha podido demostrar que en un 60-70% de los casos se trata de recurrencias verdaderas, que suelen aparecer en los 2 primeros años tras la cirugía, el 30-40% restante serían tumores de novo. Por otra parte,

las opciones para *prevenir la recurrencia* son escasas. Los estudios que analizan las diferentes estrategias para prevenir la recidiva son escasos e incluyen pocos pacientes, hacen falta más ensayos clínicos aleatorizados. Por ello, no se puede recomendar ninguna terapia adyuvante, ni previa a la RQ ni tras ésta.

Como consecuencia de todo ello, los candidatos ideales a la RQ serían los pacientes con función hepática conservada, Child-Pugh A, con tumores de hasta 2 cm, encuadrados en el concepto de “carcinoma in situ”, ya que corresponderían a CHC bien diferenciados y sin invasión vascular. Estos pacientes alcanzan tasas de supervivencia a los 5 años de hasta el 90% tras la cirugía, con una recurrencia tan baja como el 8% a los 3 años<sup>34</sup>.

### Trasplante hepático

El TH es el tratamiento teóricamente ideal en el CHC, pues permite una resección con los más amplios márgenes, elimina la posibilidad de carcinogénesis en el hígado enfermo remanente y restaura la función hepática.

Los resultados iniciales no fueron buenos, debido a unos criterios de selección excesivamente amplios, hasta que se identificaron los mejores candidatos al TH, los criterios de Milán, tumores únicos ≤ 5 cm o 3 tumores ≤ 3 cm, alcanzando supervivencias del 70% a los 5 años, con tasas de recurrencia inferiores al 15%<sup>25,35</sup>. El más potente predictor de recurrencia tras el TH, en ausencia de extensión extrahepática, es la invasión macro o microvascular<sup>36</sup>, la cual corre paralela al tamaño y número de nódulos. Los pacientes con tumores únicos < 2 cm serían candidatos ideales, con bajo riesgo de recurrencia<sup>17</sup>.

Sin embargo, la principal limitación a este tratamiento es la escasez de donantes. Como consecuencia de ello, la tasa de exclusión de lista por progresión de la enfermedad es de un 25% al año, lo cual pone en peligro las buenas tasas de supervivencia del TH cuando se analiza por intención de tratamiento<sup>21,37</sup>.

En pacientes con CHC múltiple o con HTP, los resultados de la cirugía son claramente inferiores a los del TH, con supervivencia a los 5 años de en torno al 50%<sup>21,22</sup> frente al 70% de supervivencia con el TH en este último caso, independientemente de la función hepática del paciente<sup>21,35</sup>. Además, en los casos en los que la histología muestra invasión vascular microscópica y/o satelitosis, el riesgo de recurrencia es significativamente menor con el TH cuando se compara con la resección quirúrgica<sup>38</sup>. Por el contrario, los resultados actuales de la cirugía en el CHC en pacientes con tumores únicos, sin HTP y con función hepática conservada son comparables a los del TH<sup>21,35</sup>. Ello ha abierto un gran debate en cuanto a cuál debe ser la mejor opción terapéutica en estos pacientes.

Un estudio reciente ha demostrado, en un grupo muy heterogéneo de pacientes con CHC, próximos a los criterios de Milán, sometidos a TH o RQ, que los resultados son similares; sin embargo con un tiempo de seguimiento escaso, sólo de 34 meses, y con enfermedad hepática más avanzada en el grupo sometido a TH<sup>39</sup>.

El análisis comparativo entre ambos tratamientos debe realizarse por intención de tratamiento teniendo en cuenta, por tanto, el tiempo en lista, las exclusiones de lista, así

como las muertes en lista de espera de TH. Pero parece imposible poder llevar a cabo un estudio aleatorizado prospectivo que establezca cuál es la mejor opción de tratamiento. A falta de datos suficientes en esta cuestión, una reciente conferencia de consenso propone que el TH sea el tratamiento de elección en pacientes con cirrosis y CHC, dentro de los criterios de Milán, mientras que la resección con amplios márgenes es el tratamiento de elección en pacientes con función hepática preservada, en ausencia de HTP, sin restricciones en cuanto a tamaño<sup>40</sup>. En este sentido, el grupo de Barcelona propone que la resección debería ser el tratamiento de elección en CHC muy precoces ( $\leq 2$  cm), con función hepática normal y en ausencia de HTP, mientras que los demás pacientes, dentro de los criterios de Milán, deberían ser candidatos a TH<sup>18</sup>. Las guías de la Asociación Asiático-Pacífica (APASL) recomiendan la resección como primera línea de tratamiento en tumores únicos o multifocales confinados al hígado, que son anatómicamente resecables y siempre y cuando tengan una satisfactoria reserva funcional hepática. El TH sería para los CHC, dentro de los criterios de Milán, en pacientes con enfermedad hepática más avanzada (Child B y C)<sup>41</sup>. Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) son similares, pero más ambiguas acerca del tamaño óptimo del CHC mejor candidato a resección. El TH se reservaría para pacientes con CHC, dentro de los criterios de Milán, enfermedad hepática más avanzada y potencialmente irresecable debido a una desfavorable localización del tumor o inadecuada reserva funcional hepática<sup>42</sup>.

Si bien existen ciertas diferencias entre las distintas guías de consenso, un factor común a todas ellas es el incremento en el uso de la cirugía como primera línea de tratamiento en el CHC precoz en pacientes con función hepática conservada. Esto claramente viene favorecido por el hecho de que mientras que los resultados a largo plazo del TH han permanecido relativamente estáticos en los últimos 10 años, los resultados con la cirugía han mejorado significativamente en este mismo período.

### Técnicas de ablación percutánea

Se han propuesto las técnicas de ablación percutánea como una alternativa eficaz en el tratamiento del CHC, en los casos en los que no es posible el TH o la resección quirúrgica<sup>1</sup>. Dicha postura se basa en la asunción, desde un punto de vista oncológico, de que la resección es la mejor opción terapéutica para obtener una ablación completa del tejido tumoral, incluyendo una capa de tejido circundante, tan importante en los resultados finales en cuanto a supervivencia. Tras las técnicas de ablación percutánea, algunas recurrencias ocurren en la vecindad del nódulo tratado, y pueden ser debidas a la presencia de satélites microscópica o invasión portal microscópica no incluida en la zona de ablación.

Los mejores resultados obtenidos con la inyección percutánea de etanol (IPE) o la radiofrecuencia (RF) dan lugar a unas tasas de supervivencia a los 5 años del 40-70%<sup>43,44</sup>. Los candidatos ideales son pacientes con función hepática buena (Child-Pugh A), con tumores  $< 2$  cm<sup>45</sup>. Estos resultados son absolutamente comparables con los resultados obtenidos tras la resección quirúrgica en los candidatos que no cumplen el perfil más favorable<sup>21</sup>.

La asunción de que la cirugía es mejor que las técnicas de ablación percutánea para el control local de la enfermedad era indudablemente cierta hace años, cuando la IPE era considerada la opción de tratamiento percutáneo más efectiva. La IPE consigue unas tasas de necrosis del 90-100% en tumores  $< 2$  cm<sup>46</sup>. La eficacia en tumores  $< 2$  cm es similar a la de la RF, si bien esta última requiere un menor número de sesiones<sup>47,48</sup>. Sin embargo, recientemente la RF ha superado a la IPE en términos de control local de la enfermedad, así como en supervivencia global<sup>49-51</sup>. Además, mejoras en la técnica han facilitado que hoy en día la inserción de un único electrodo pueda producir un área de necrosis  $> 3$  cm de diámetro y, por tanto, lograr una ablación completa en tumores de hasta 2 cm, con un margen de seguridad de 0,5 a 1 cm.

Por otra parte, la necesidad de extirpar una significativa parte del hígado junto con el tumor, especialmente importante cuando éste se localiza muy central, ha generado la necesidad de buscar alternativas a la cirugía, menos invasivas, que permitan la destrucción completa del tumor.

Un estudio reciente sugiere una tasa de respuesta completa superior al 97% para CHC  $\leq 2$  cm, con una supervivencia a los 5 años del 69% en tumores que podrían ser candidatos a resección<sup>52</sup>. Resultados que otros grupos han superado demostrando una tasa de supervivencia a los 5 años del 76% en pacientes considerados candidatos a cirugía, de acuerdo a los criterios BCLC<sup>53</sup>.

Recientemente se han publicado diferentes estudios que comparan cirugía y RF en CHC precoz y los resultados son contradictorios. Algunos estudios sugieren resultados similares de las terapias ablativas frente a la resección, sin mortalidad asociada y con menor morbilidad<sup>54,55</sup>. Esto ha propiciado que en algunos centros japoneses la ablación percutánea por RF sea la primera opción de tratamiento en CHC precoz, y ha abierto un debate sobre cuál debería ser realmente la primera opción terapéutica en el CHC precoz.

El trabajo de Chen et al es un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se demuestra que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, a los 1, 2, 3 y 4 años, son similares en el grupo tratado con ablación percutánea que en el grupo tratado con cirugía y, además, tampoco hay diferencias en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad cuando se analizan por separado tumores  $< 3$  cm o entre 3 y 5 cm<sup>55</sup>. Sin embargo, un estudio aleatorizado y controlado más reciente, que compara la RF y la resección en el tratamiento del CHC, dentro de los criterios de Milán, demuestra superioridad de la cirugía frente a la RF en cuanto a recurrencia y supervivencia global<sup>56</sup>.

A pesar de todo ello, algunos tumores, aun siendo CHC precoces, son difíciles de tratar mediante RF debido a su localización; un 6% en el estudio de Livraghi et al<sup>52</sup> no pudo ser tratado mediante RF percutánea por mala visualización en la ecografía, o por estar en la proximidad de estructuras anatómicas que pudieran resultar dañadas durante el tratamiento. Sin embargo, estas dificultades pueden solventarse en caso de realizarse la RF por vía laparoscópica o por laparotomía, mejorando así los resultados de la RF<sup>57</sup>.

Recientemente, un metaanálisis que incluye 10 estudios con un total de 1.411 pacientes, compara RF frente a cirugía en el CHC de pequeño tamaño y demuestra que la ciru-

gía es superior a la RF en la supervivencia a los 3 años (9 estudios reportan datos, *odds ratio* [OR]: 0,56; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,44-0,71) y a los 5 años (5 estudios reportan estos datos, OR: 0,60; IC del 95%, 0,36-1,01), siendo la recurrencia intrahepática también superior en el grupo tratado con RF frente al grupo tratado con cirugía (OR: 4,50; IC del 95%, 2,45-8,27)<sup>58</sup>. Sin embargo, los resultados de este metaanálisis deben interpretarse con cautela, ya que la mayor parte de los estudios incluidos en él no son aleatorizados, las poblaciones de los distintos trabajos son muy heterogéneas y además la RF en algunos estudios se hace por vía laparoscópica o por laparotomía.

En tumores < 3 cm, los resultados no son tan distintos con ambos tratamientos<sup>58</sup>, como así ocurría en 3 estudios por separado incluidos en el metaanálisis<sup>59-61</sup>. Esto podría explicarse porque la invasión vascular es menos frecuente en tumores < 3 cm<sup>17</sup>.

Con todo ello podemos concluir que la RF es, probablemente, tan efectiva como la cirugía y el TH en CHC de pequeño tamaño en pacientes cirróticos compensados con función hepática conservada. El algoritmo BCLC recomienda la RF como tratamiento de primera línea en tumores únicos de pequeño tamaño, en pacientes con alto riesgo para manejo quirúrgico debido a comorbilidad asociada<sup>18</sup>. Similar aproximación hacen la APASL<sup>41</sup> y el NCCN<sup>42</sup>, que recomiendan la RF como una alternativa equivalente en muchos CHC no candidatos a resección, principalmente tumores únicos, < 3 cm, en pacientes con cirrosis Child Pugh A.

## Bibliografía

1. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of the Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
2. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53: 1020-2.
3. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907-17.
4. Varela M, Reig M, De la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:569-76.
5. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57:1592-6.
6. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47:97-104.
7. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pin P, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:599-609.
8. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 2010;59:638-44.
9. Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or = 2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol*. 2010;45: 96-103.
10. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl*. 2004;10:S3-8.
11. Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, Vander Borght S, Pienne J, Nevens F, et al. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinoma. From cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1405-11.
12. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengui E, et al. Diagnostic value of HPS70, glypican 3 and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:725-34.
13. Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L, Dhillon AP, Kondo F, Nakano M, et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer*. 2007;109:915-23.
14. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach W, Roayaie S, Fiel I, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma in HCV-cirrhosis. *Gastroenterology*. 2006;131:1758-67.
15. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with a special reference to small early stage tumor. *Semin Liver Dis*. 1999;19:287-96.
16. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009;49:658-64.
17. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res*. 2003;26:142-7.
18. Forner A, Rodríguez de Lope C, Bruix J. Current strategy for staging and Treatment: the BCLC Update and Future Prospects. *Sem Liver Dis*. 2010;30:61-74.
19. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology*. 1999;30: 889-93.
20. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993;9:298-304.
21. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434-440.
22. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*. 2008;134:1908-16.
23. Iwatsuki S, Starzl TE. Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann of Surg*. 1988;208:421-34.
24. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transplant*. 2004;10:S46-52.
25. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Sem Liver Dis*. 2005;25:181-200.
26. Moriguchi M, Takayama T, Higaki T, Kimura Y, Yamazaki S, Nakayama H, et al. Early cancer-related death after resection of hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2010 Dec 20. [Epub ahead of print].
27. Ishii H, Furuse J, Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients who meet the Milan criteria. *Hepatogastroenterol*. 2008;55:621-6.
28. Hung HH, Chiou YY, Hsia CY, Su CW, Chou YH, Chiang JH, et al. Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or

- surgery in patients with small hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:79-86.
29. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization vesus hepatectomy. *Radiol.* 2008;247:260-6.
  30. Kao WY, Su CW, Chau GY, Lui WY, Wu CW, Wu JC. A comparison of prognosis between patients with hepatitis B and C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing resection surgery. *World J Surg.* 2011;35:858-67.
  31. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol.* 1994;106:1618-24.
  32. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrente after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg.* 1999;229:216-22.
  33. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japones nationwide survey. *Cancer.* 2004;101:796-802.
  34. Takayama T, MaKuchi S, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimad K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high ratio of surgical cure. *Hepatology.* 1998;28:1241-6.
  35. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
  36. Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10:S86-90.
  37. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and drop-out from the waiting list. *Liver Transpl.* 2002;8:873-83.
  38. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001;33:1080-6.
  39. Canter RJ, Patel SA, Kennedy T, D'Angelica MI, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Comparative analysis of outcome in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria treated with liver transplantation versus partial hepatectomy. *American J Clin Oncol.* 2011;34:466-71.
  40. Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, D'Angelica M, Rosen C, Dixon E, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2010;12:302-10.
  41. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2010;4:439-74.
  42. Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7: 350-91.
  43. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology.* 2005;234:961-7.
  44. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterol.* 2004;127:S159-66.
  45. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Inicial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2004;40: 1352-60.
  46. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marín M, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous etanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer.* 1992;69:925-9.
  47. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 2003;228:235-40.
  48. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazzelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus etanol injection. *Radiology.* 1999;210:655-61.
  49. Cho YK, Kim JK, Kim MY, RMI H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology.* 2009;49:453-9.
  50. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with etanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol.* 2005;129:122-30.
  51. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomized controlled trial comparing radio-frequency ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut.* 2006;54: 1151-6.
  52. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology.* 2008;47:82-9.
  53. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Codere 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.
  54. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, et al. Percutaneous etanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. A prospective study. *Ann Surg.* 2005;242:36-42.
  55. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, ZhanYQ, et al. A randomized controlled trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;54:1151-6.
  56. 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. *Ann Surg.* 2010;252:903-12.
  57. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg.* 2005;242:158-71.
  58. Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:78-84.
  59. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cuchetti, 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.
  60. Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, Pachera S, Campagnaro T, D'Onofrio M, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:192-8.
  61. Hiraoka 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. *Hepatogastroenterol.* 2008;55:2171-4.