

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



***TERAPIA COMBINADA MEDIANTE RADIOFRECUENCIA Y
QUIMIOEMBOLIZACIÓN EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR.
ESTUDIO PROSPECTIVO***

**TESIS DOCTORAL
José Urbano García
Madrid, 2011**

A la memoria de mi padre que tanto hubiera disfrutado con esto

A mi tío Antonio. Médico sevillano que despertó en mí la curiosidad por esta
profesión

A mis tres Cristinas y a mis cuatro hijos

Don José Antonio Rodríguez Montes, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Cirugía General del Hospital de la Paz y

Dña. Angeles Franco López, Jefa de Servicio de Radiología de la Fundación Jiménez Díaz y Profesora asociada de la Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICAN

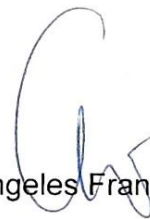
Que la Tesis Doctoral **"TERAPIA COMBINADA MEDIANTE RADIOFRECUENCIA Y QUIMIOEMBOLIZACIONEN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR. ESTUDIO PROSPECTIVO"** ha sido realizada bajo su dirección y supervisión por Don José Urbano García y corresponde fielmente con los resultados obtenidos.

Una vez redactada la presente Memoria ha sido revisada por los que suscriben encontrándola apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que conste donde proceda, firman el presente certificado en Madrid a tres de Mayo de 2011.



Fdo. José A. Rodríguez Montes



Fdo. Angeles Franco López

Todas las fotografías incluidas en la presente Memoria son originales, habiéndose realizado en el Servicio de Radiología del Hospital General Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

En el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos y para preservar la intimidad de los pacientes, en dichas fotografías se ha suprimido cualquier información relativa a los sujetos.

Los resultados recogidos en la presente Memoria han sido parcialmente comunicados en:

- *“Efecto sinérgico de la radiofrecuencia y la embolización en el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular: Mas respuestas y menos recurrencias”* **Urbano García J**, Cabrera González JM, Alonso Burgos A, Pérez Domínguez C, Palomera Rico A. (Oral). SERVEI 2009. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Intervencionista. Oporto Mayo 2009.

Premio a la mejor Comunicación Oral del Congreso.

- *“Efecto sinérgico de la RF mas la embolización en el tratamiento del CHC”* **J. Urbano**, JM Cabrera, MA Arjonilla, C Arocena, A González, B Polo. XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología. Sevilla, SERAM mayo 2008.

Premiado con “Magna Cum Laude” al mejor trabajo de Radiología Intervencionista

- *“Combination treatment of HCC with simultaneous embolization and radiofrequency”*. **J. Urbano**, JM. Cabrera, A. González, B. Polo, S. Albertos, A. Alonso. (Póster electrónico). CIRSE Annual Meeting. Lisboa Septiembre 2009
- *“Synergic Effect of RF and TAQE in the treatment of HCC: More responses and fewer recurrentes”*. **J. Urbano**, JM Cabrera, A. Glez-Guirado, B. Polo Lordiu, S. Albertos, S. Vázquez. ECR 2009. European Congress of Radiology. Viena Marzo, 2009 *“Radiofrequency in the treatment of hepatocellular carcinoma. Multicenter study in Spain”*.
- M.Squarcia, R. Vilana, L. Bianchi, JM Llovet, J Bruix, C. Bru, A: Benito, **J. Urbano**, J. Albillos, FJ. Perez Fontan, V. Valderrabano. ECR 2005. European Congress of Radiology. Viena, Marzo 2005
- *“Fluoroscopy-guided hepatic radiofrequency ablation”*.(Poster) **J.Urbano**, M.A Arjonilla, C. Arocena, B. Polo, A. Glez Guirado, O. Bosch. CIRSE Annual Meeting. Antalya Turquía, Septiembre 2003.

AGRADECIMIENTOS

- A La Doctora Angeles Franco Por haber creído desde el principio en este trabajo y por los muchos ánimos y ayuda que me dio para sacarlo adelante.
- Al Prof. Rodríguez Montes por la inestimable ayuda prestada y por el tiempo que me ha dedicado a pesar de sus múltiples ocupaciones y responsabilidades.
- A todos los digestólogos, cirujanos y oncólogos de la Fundación Jiménez Díaz por su confianza en mi trabajo diario y apoyo incondicional. Especialmente al Dr. O Bosch, Dr. C Arocena, Dra. A González Guirado, Dr. B Polo, Dra. S Albertos, Dr. A Celdran, Dr. F Lobo.
- A mi compañero Manolo Cabrera. Mi mano derecha en gran parte de los pacientes tratados. A Alberto Alonso de mas reciente incorporación al equipo por su energía e ilusión.
- Al Prof. B Pérez Villacastín por buen amigo, por su ánimo, su ayuda y asesoramiento en los pasos iniciales y burocráticos de esta tesis.
- A las Dras. M Tomas y MA Arjonilla que con su gran conocimiento de TC y RM hepática realizaron los exhaustivos controles de imagen que este trabajo ha requerido.
- A Todos los radiólogos de la Fundación Jiménez Díaz por su paciencia diaria conmigo.

- Al Dr. Culebras Fernández por la lectura desinteresada del manuscrito y por sus ideas y sugerencias.
- A las "Chicas de angio". Enfermeras, auxiliares y secretarias que hacen posible y fácil la vida diaria. Mercedes Torres, Julia Gómez, Longina Garvín, M^a Luisa Alonso, M^a Angeles Hernández y Ester Blázquez.
- A Ignacio Bahillo por su ayuda en el tratamiento de los datos y la realización del análisis bioestadístico.
- A mi esposa Cristina por su gran ayuda en las fases finales de esta Memoria
- A la compañía Boston Scientific® por su apoyo técnico, tecnológico y humano; muchas veces desinteresado
- A la compañía Terumo® por su soporte en todos los temas relativos a la quimioembolización.
- Por último quiero agradecer y reconocer el esfuerzo que "La Concha" y a la empresa "Capiro Sanidad" hacen para que podamos compartir, disfrutar y sufrir con nuestros pacientes tanto nuestros esfuerzos asistenciales como científicos.

INDICE

1	INTRODUCCION	1
1.1	Epidemiología y datos generales del carcinoma hepatocelular	3
1.2	Factores de riesgo del carcinoma hepatocelular	4
1.3	Diagnóstico (cribado, diagnóstico no invasivo y diagnóstico histológico).....	8
1.4	Sistemas de estadificación del carcinoma hepatocelular	15
1.5	Tratamientos actuales del carcinoma hepatocelular y su nivel de evidencia	20
1.6	Evaluación de la respuesta terapéutica y seguimiento	29
1.7	Justificación de nuestro trabajo	31
2	OBJETIVOS	33
3	PACIENTES Y METODOS	37
3.1	Pacientes, criterios de inclusión y criterios de exclusión	39
3.2	Tumores	40
3.3	Diseño del estudio	41
3.4	Protocolo y técnica de tratamiento	41
3.5	Seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento	49
3.6	Análisis bioestadístico	51
4	RESULTADOS.....	53
4.1	Características de los pacientes estudiados	55
4.2	Características de los tumores tratados	58
4.3	Características de las ablaciones tumorales	61
4.4	Características de las embolizaciones tumorales	62
4.5	Complicaciones	63
4.6	Seguimiento	64
4.7	Éxito técnico	64
4.8	Respuesta local al tratamiento combinado	65
4.9	Progresión local del tumor.....	67
4.10	Análisis de recidiva tumoral	67
4.11	Supervivencia global	68
4.12	Supervivencia específica del carcinoma hepatocelular	73
5	DISCUSION	77
6	RESUMEN	121
7	CONCLUSIONES	127
8	BIBLIOGRAFÍA	131
9	ANEXOS	143
10	GLOSARIO	151

1.- INTRODUCCION

1.1 Epidemiología y datos generales del carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un importante problema médico. Supone el 90% de los tumores primarios del hígado. Su incidencia está en progresivo aumento y actualmente es el sexto tumor maligno más frecuente en el mundo y el tercero más letal, sólo superado por el cáncer de pulmón y de estómago.¹

La incidencia global estimada es de 500.000 a 1 000.000 de casos nuevos en el mundo al año con una mortalidad global de 600 000 pacientes/año. Aunque el 80% de estos casos ocurre en países en vías de desarrollo y en el Tercer Mundo también empieza a ser alarmante el aumento de su incidencia en los países desarrollados. En España, los datos son poco fiables pues en muchas ocasiones las metástasis se registran como tumores hepáticos pero es claro que la incidencia ha aumentado en los últimos años y el principal factor de riesgo en nuestro país es la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

Según datos de la Sociedad Española de Oncología la tasa de incidencia para este tumor es de 12 casos nuevos por 100.000 habitantes/año para los hombres y 3,5 casos nuevos por 100.000 habitantes/año para las mujeres. Estaríamos por tanto englobados dentro del grupo de países de riesgo moderado con una tasa entre 10 y 20 casos por 100.000 habitantes.²

El CHC es un tumor silente que cuando se manifiesta clínicamente se encuentra ya en una fase avanzada e incurable. La probabilidad de desarrollar CHC para un cirrótico compensado es del 20% a los cinco años. Por este motivo se han establecido para estos pacientes programas de seguimiento mediante ecografía semestral. Estos programas logran un diagnóstico precoz de la enfermedad.³

El aumento de las tasas de alcoholismo, la elevada prevalencia de la infección por VHC, el virus de la hepatitis B (VHB) y el aumento de la esteatohepatitis, en el contexto del síndrome metabólico, explican a nivel mundial la tendencia al crecimiento de esta enfermedad.⁴

1.2 Etiología y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular

La incidencia del CHC varía dependiendo de factores geográficos, raciales y étnicos, siendo máxima en el sudeste asiático y en el Africa negra. Hay una serie de factores de riesgo ambientales bien establecidos y potencialmente evitables. Es un tumor que se desarrolla en el contexto de la inflamación crónica del hígado y por tanto cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática debe considerarse como factor de riesgo para el CHC.

En China y en los países en vías de desarrollo el principal factor predisponente es la infección por VHB, en Occidente se asocia a la infección VHC y al consumo crónico de alcohol. La incidencia aumenta con la edad alcanzando la mayor prevalencia en los mayores de 65 años. Tiene predominio por el sexo masculino. En países como España la relación hombre mujer es de 7 a 3. Los factores de riesgo conocidos se clasifican en víricos (VHC, VHB), tóxicos (alcohol, aflatoxinas), metabólicos (diabetes melitus) [DM], síndrome metabólico y hemocromatosis) y autoinmunes (cirrosis biliar primaria) [CBP] y hepatitis autoinmune).

Una vez establecida la cirrosis hepática, la eliminación de su agente etiológico disminuye, pero no elimina completamente, el riesgo de desarrollar CHC. El riesgo anual para los pacientes con cirrosis establecida es de 3 al 7% y la aparición de CHC es actualmente la causa de muerte más frecuente en la población cirrótica.³

La prevención eficaz de la muerte por CHC debe conseguirse mediante campañas de vacunación frente al VHB y campañas sociosanitarias encaminadas a disminuir o controlar el impacto del resto de los factores de riesgo.

Virus de la Hepatitis C: La infección crónica por VHC es el factor predisponente más importante para el desarrollo de CHC en Europa Occidental y Norteamérica. El mecanismo de transmisión del virus es por vía parenteral, sexual y materno-fetal. No existe ninguna vacuna efectiva contra la infección por VHC. La intensidad de la inflamación hepática relacionada tanto con la carga vírica como con el genotipo es la causante de un proceso crónico de necrosis y regeneración hepatocelular que evoluciona

a cirrosis. Este estado inflamatorio crónico es el parámetro que debe utilizarse para establecer el riesgo clínico que existe para desarrollar la enfermedad tumoral.³

La inflamación produce daños en los cromosomas del hepatocito que ponen en marcha la carcinogénesis. El grado de fibrosis e inflamación causado en el hígado por el VHC es variable y está influido por la carga viral, la edad a la que se ha contraído la infección, la edad del paciente, el sexo masculino, el genotipo del virus y en la ingesta concomitante de alcohol. Un tercio de los infectados tienen transaminasas normales aunque el RNA-virus sea detectable en suero. En los dos tercios restantes existe un proceso de hepatitis crónica que finalizará en fibrosis-cirrosis.

Aunque no hay datos definitivos se estima necesario un período de al menos 20 años de infección antes de desarrollar cirrosis y CHC. En aquellos pacientes que se infectan después de los 35 años o en los inmunosuprimidos este proceso será más rápido. Una vez establecida la cirrosis la incidencia anual de CHC en los infectados por VHC es de 2-5%.⁵

Virus de la Hepatitis B: El VHB es considerado por la OMS como el segundo carcinógeno más importante después del tabaco y globalmente es el responsable de más de 2/3 de todos los casos de CHC del mundo. El mecanismo de transmisión es similar al del VHC. Al contrario que en el VHC sí existe una vacuna efectiva para la infección por el VHB. Es por tanto un factor potencialmente controlable.

En España gracias a las campañas de vacunación masiva, tiene una baja prevalencia. Sin embargo, es el principal factor de riesgo para CHC en China, Sudeste asiático y Africa donde además es frecuente que la infección sea congénita. El mecanismo etiopatogénico es doble. Por un lado la inflamación crónica hepática propia de la infección VHB predispone al desarrollo del tumor. Un 70 a 90% de los casos de CHC relacionados con VHB ocurre en hígados cirróticos. Sin embargo, al contrario del VHC, la cirrosis no es una condición imprescindible para el desarrollo del CHC y se puede desarrollar en portadores sanos. Se ha demostrado que el VHB tiene capacidad pro-oncogénica “per se” y esto explica que los portadores sanos y asintomáticos puedan desarrollar la enfermedad a pesar de no padecer hepatopatía crónica. Se han descrito 8 genotipos (A-H) del VHB siendo el tipo C el más agresivo en cuanto a desarrollo de CHC y el serotipo B es el que más se asocia al desarrollo de CHC en portadores sanos. Por último aquellas personas con

una hepatitis B previa y curada que serológicamente se manifiesta por un anti-HBc positivo con Ag-HBs negativo no tienen riesgo aumentado para el desarrollo del tumor.⁴

Co-Infecciones Víricas: La infección combinada por VHC y VHB aumenta el riesgo de desarrollar CHC frente a la infección por un único agente. Así el riesgo acumulado es entre 10% - 21% y 23% a los 5 años para el VHC, VHB y coinfección, respectivamente. Este riesgo a los 10 años asciende al 16% - 28% y 45%. Los mecanismos carcinogénicos de ambos virus son similares y complementarios, pero a la vez independientes.

La coinfección de VIH y VHC se ha demostrado que convierte la hepatopatía por virus C en una enfermedad más agresiva, conduciendo a la cirrosis en menor tiempo. Además, las vías de infección de ambos virus son similares. Se puede decir, por lo tanto, que el VIH incrementa el riesgo de CHC en pacientes con VHC.

En el caso del VHB será la co-infección con la hepatitis delta la que acelera y potencia el desarrollo de la cirrosis y por tanto aumenta el riesgo de CHC.⁵

Alcohol: El consumo de más de 80 g/día de alcohol por un período superior a 10 años multiplica por 7 el riesgo de padecer CHC. La ingesta crónica conduce primero a una degeneración grasa de los hepatocitos, que en un 30% de los casos evolucionan a fibrosis hepática y en un 10-20% a cirrosis. Aunque el alcohol no tiene un efecto carcinogénico directo, hay diferentes mecanismos que inducen la aparición de CHC.

El estado de inflamación crónica estimula la apoptosis, la proliferación celular y la hiperregeneración. La inflamación conduce a un aumento del estrés oxidativo que su vez puede causar daño en el DNA del hepatocito. Metabolitos como el acetaldehído se unen a las cadenas de DNA, interfiriendo o bloqueando sus enzimas reparadoras. El abuso crónico de alcohol (> 40g/d) multiplica entre 10-20 la producción de citocromo oxidasa P450 que activa la formación de radicales libres como las nitrosaminas, que tienen acción carcinogénica. Por otro lado, los niveles elevados de acetaldehído potencian el estrés oxidativo al disminuir la respuesta de los mecanismos antioxidantes. Los déficits vitamínicos de ácido fólico y retinol que son frecuentes en los alcohólicos potencian aún más los mecanismos citados.^{6,7}

Las hepatopatías víricas y el consumo de alcohol también muestran un efecto sinérgico incrementando el riesgo de desarrollar CHC que se multiplica por dos en el caso de coexistir hepatopatía por VHC con abuso crónico de alcohol. En general, los pacientes alcohólicos tienen mayor exposición a sustancias carcinogénicas, como policarbonatos policíclicos y nitrosaminas que con frecuencia están presentes en los licores y bebidas alcohólicas.

Síndrome metabólico: En los países desarrollados la infección VHC y el alcohol son causantes del 85% de los casos de CHC. El síndrome metabólico está implicado en el desarrollo del hígado graso. Su forma más extrema es la esteatohepatitis no alcohólica que puede evolucionar hacia cirrosis y que con frecuencia ha sido identificada como una causa de cirrosis criptogénica y de CHC.

La esteatohepatitis no alcohólica se ha propuesto como un importante factor de riesgo que cubriría gran parte de los casos no relacionados con alcohol o virus. El síndrome metabólico, especialmente la resistencia a la insulina, la obesidad y la diabetes se asocian a una mayor progresión hacia la fibrosis hepática. Recientes estudios han demostrado que la DM es un factor de riesgo independiente para desarrollo del CHC.⁸ Ser diabético supone un incremento de 2 a 3 veces en el riesgo de padecer un CHC. Un índice de masa corporal $> 30 \text{ Kg/m}^2$ también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad, especialmente en el sexo masculino.

Aflatoxina B¹²: Es una micotoxina producida por los hongos de la familia aspergillus que contamina los cereales y las legumbres en países tropicales y ecuatoriales de Asia y Africa. Desde 1988 la OMS la considera como un carcinógeno para el hombre por su estrecha relación en el desarrollo del CHC.

Su mecanismo de acción fundamental se produce al causar una mutación característica en el gen supresor p53 que adicionalmente ocasiona una elevada inestabilidad cromosómica. El efecto carcinogénico de la aflatoxina está potenciado por la infección simultánea por el virus B. Esta sinergia ha sido claramente demostrada. Además se da la circunstancia de que las zonas endémicas para la infección VHB coinciden con las regiones y países donde hay una elevada ingesta del tóxico.⁸

Otras causas de Hepatitis: La sobrecarga férrica en el hígado causada por la hemocromatosis hereditaria puede inducir una hepatitis crónica necroinflamatoria que conduce a la fibrosis y finalmente a la cirrosis. Los pacientes con hemocromatosis en los que existe cirrosis establecida tienen un riesgo elevado de CHC de aproximadamente 3-4 % al año. La incidencia del CHC en la CBP cuando alcanza su estadio cuatro es aproximadamente la misma que en el caso de la cirrosis debida a hepatitis C. En el caso de la cirrosis causada por el déficit de alfa-1 anti tripsina o la cirrosis originada de una hepatitis autoinmune no hay datos de suficientes para establecer ni el riesgo ni la incidencia de CHC.

1.3 Diagnóstico (Cribado, Diagnóstico no invasivo y Diagnóstico histológico)

Cribado y diagnóstico precoz: El diagnóstico precoz del CHC es un factor muy importante para disminuir la mortalidad de esta enfermedad. Los tratamientos radicales curativos, tanto la cirugía como la ablación, y el trasplante hepático sólo son efectivos en pacientes con tumores pequeños no metastásicos.

Los programas de cribado y vigilancia mediante la aplicación periódica de tests diagnósticos en pacientes asintomáticos con riesgo de CHC, aunque a priori no haya ninguna razón para sospechar la enfermedad, han demostrado su utilidad en la detección precoz de la enfermedad. Esto permite aplicar un tratamiento con intención curativa y por tanto aumentar la supervivencia.⁹ En un estudio randomizado se demostró que la mortalidad podría reducirse hasta un 37% en el grupo de los pacientes sometidos a vigilancia.¹⁰

Las técnicas de cribado pueden dividirse en radiológicas y serológicas. La exploración radiológica de elección para el cribado es la ecografía abdominal, por ser una técnica no invasiva, fácilmente disponible, repetible y sin riesgos para paciente. La tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son pruebas más sensibles y específicas pero no se aconsejan para el cribado debido al alto coste y, en el caso de la TC, debido al riesgo de las radiaciones ionizantes. Con respecto a las pruebas serológicas

el marcador tumoral más utilizado es la alfa-fetoproteína (AFP); sin embargo, ha demostrado un bajo rendimiento diagnóstico pues sus valores suelen ser normales en la fase inicial del tumor y, por otro lado, se sabe que pacientes con cirrosis hepática pueden tener elevaciones transitorias de este marcador tumoral. La AFP por tanto no debe considerarse en la actualidad como un elemento de cribado eficaz y debe desaconsejarse su uso.¹¹

No hay acuerdo concreto respecto al intervalo más adecuado pero parece ser que seis meses se establece como el tiempo recomendado para repetir la ecografía.¹² No hay datos que demuestren la existencia de más riesgo asociado a una mayor velocidad de crecimiento tumoral. Los pacientes que todavía no han desarrollado una fibrosis tienen un riesgo significativamente menor. La transición de fibrosis a cirrosis no puede determinarse clínicamente con exactitud y por tanto no se puede saber exactamente cuándo es el momento de iniciar los programas de cribado. Por esta razón se recomienda la aplicación del cribado también en aquellos pacientes con hepatitis crónica de larga evolución. Otro factor que hay que tener en cuenta es la función hepática del paciente. Serán sometidos a cribado aquellos pacientes cirróticos compensados con clase funcional Child-Pugh A o B. Los sujetos con clase funcional B avanzada o C deben considerarse candidatos a trasplante hepático y la detección de CHC no cambiará esta indicación. Cuando el trasplante está contraindicado no es necesario el cribado para CHC pues debido al mal pronóstico a corto plazo, en relación con su hepatopatía e insuficiencia hepática, el diagnóstico precoz de un CHC no tendría impacto clínicamente significativo en su supervivencia.¹³

Diagnóstico del CHC: El diagnóstico del hepatocarcinoma incluye pruebas radiológicas, biopsia y niveles serológicos de AFP. La aplicación de cada uno de los diferentes tests diagnósticos depende del contexto clínico y la secuencia de realización de las distintas pruebas dependerá fundamentalmente del tamaño de la lesión.

En los pacientes que no padecen cirrosis hepática el diagnóstico de CHC debe confirmarse siempre mediante pruebas citó-histológicas. El diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) tiene inconvenientes, como son el alto porcentaje de muestras insuficientes o no valorables, la localizaciones tumorales de difícil o imposible

acceso a punción, el riesgo de siembra tumoral a través del tracto de la aguja y la certeza de que una PAAF negativa no excluye la existencia de tumor. Por este motivo en la reunión internacional de expertos que se realizó en Barcelona en el año 2000 (*EASL Conference*)¹⁴ se establecieron una serie de recomendaciones mediante las cuales se podría llegar a un diagnóstico de certeza de CHC sin necesidad de biopsia. Estos criterios han sido revisados y validados recientemente y hoy son de aceptación general, aunque hay que tener muy presente que sólo son aplicables en aquellos pacientes con cirrosis hepática. Se conocen como criterios no invasivos para el diagnóstico del CHC.¹⁵ En los pacientes afectos de cirrosis hepática la posibilidad de que un nódulo sólido > 10 mm detectado por ecografía corresponda a un CHC es alta y por ello se recomienda realizar pruebas complementarias para llegar a un diagnóstico de certeza.

Los criterios de diagnóstico no invasivo se dividen en tres categorías según el tamaño del nódulo detectado: < 10 mm, de 10 a 20 mm o > 20 mm. El otro factor determinante desde el punto de vista de la imagen es el tipo de vascularización del CHC, que es predominantemente arterial frente al parénquima hepático que tiene una vascularización mixta arterial-portal. Esto determina un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste a los pocos segundos de la inyección del mismo (fase arterial precoz), seguido de un lavado rápido, de manera que al repetir la adquisición segundos más tarde (fase portal o fase tardía) el contraste ya ha desaparecido del nódulo y éste aparece isodenso o hipodenso respecto al resto del parénquima hepático, se conoce como efecto “*wash out*” (Fig. 1). Este patrón vascular visible en los distintos tipos de técnicas de imagen es específico para el diagnóstico del CHC y se ha validado correlacionando los hallazgos de imagen con el análisis anatomopatológico de hígados explantados o piezas de resección quirúrgica.¹⁶⁻¹⁹

Las técnicas de imagen que se pueden realizar son 4, ecografía doppler o ecografía sin y con contraste, TC, RM y arteriografía. La ecografía a pesar de existir publicaciones que realzan la eficacia de esta técnica, especialmente cuando se utiliza contraste, es operador dependiente por lo que no es 100% reproducible lo que implica que sus resultados en condiciones clínicas habituales no son extrapolables a los resultados de los estudios controlados.²⁰ La TC y la RM son hoy las pruebas de elección para caracterizar un nódulo

previamente detectado por ecografía. Ambas permiten un adecuado estudio del patrón vascular de cada nódulo, nos dan una visión completa no solo del hígado sino de todo el abdomen y además son independientes del operador. La TC multidetector de 64 canales tiene la ventaja frente a la RM de una mayor resolución espacial mientras que la RM tiene mejor resolución en contraste.

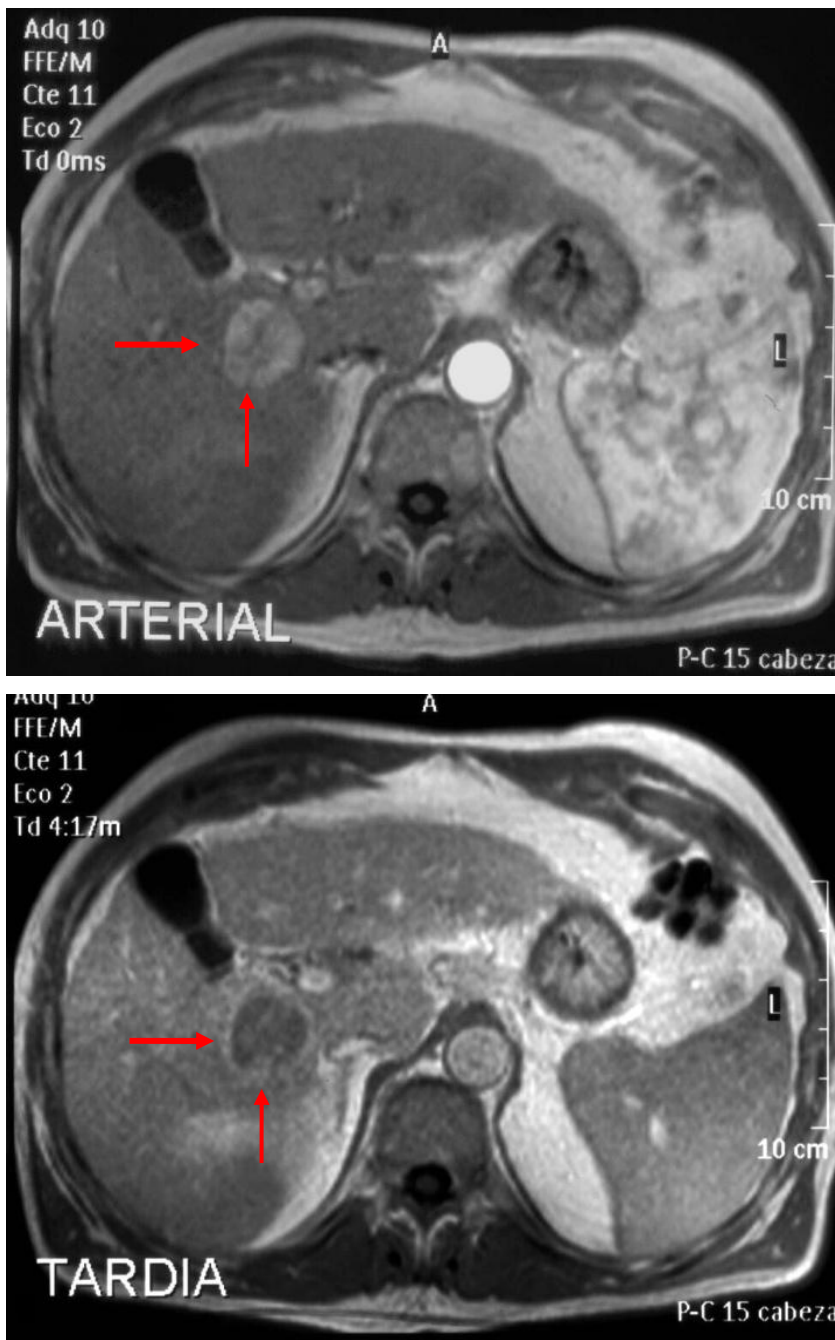


Figura 1. RM dinámica.

Secuencia eco de gradiente potenciada en T1. Inyección de 15 cc de gadolinio iv y adquisiciones a los 20 - 60 y 120 segundos. Fase arterial con intenso realce del CHC (flechas), fase tardía con hipointensidad del tumor frente al resto del parénquima ("wash-out")

Actualmente no hay una prueba que sea claramente superior a la otra en cuanto a caracterización del CHC por lo que su aplicación queda en manos del criterio del radiólogo y de la disponibilidad de cada hospital. Parece que la RM gracias a la aparición de nuevas secuencias y de contrastes hepatoespecíficos va a ser en el futuro más eficaz.²¹

La arteriografía selectiva hepática también es muy sensible para la detección de focos hipervasculares y se correlaciona muy bien con los hallazgos de la RM o la TC sin embargo, al ser un estudio invasivo está prácticamente abandonada como prueba diagnóstica en la actualidad y se realiza para el tratamiento en este tipo de tumores.

Los criterios de diagnóstico no invasivo del CHC aplicables con las distintas técnicas de imagen descritas se exponen en la Tabla 1.

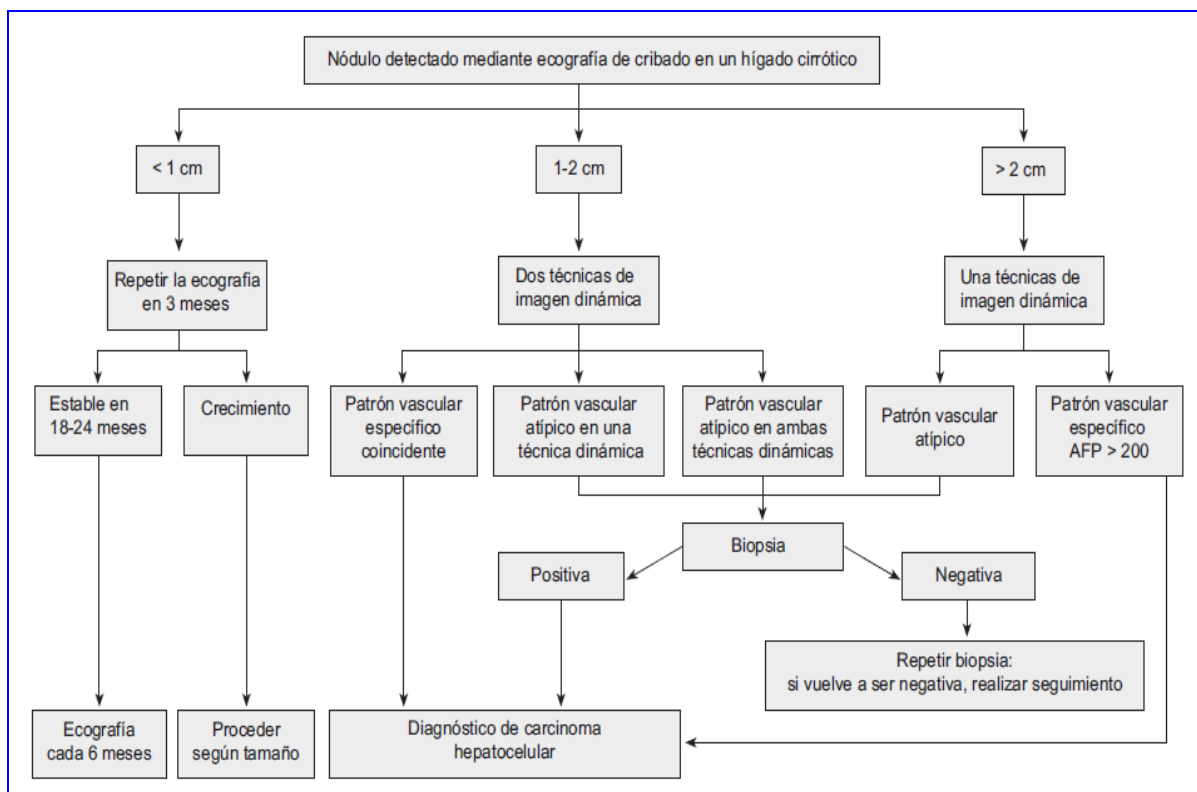


Tabla 1: Algoritmo para el diagnóstico no invasivo del CHC.

Los nódulos que miden < 1 cm tienen menos probabilidad de tener naturaleza maligna y teniendo en cuenta la dificultad que supone su correcta caracterización, no se consideran de entrada malignos y se recomienda el seguimiento estrecho, cada 3 meses, mediante ecografía. Si permanecen estables durante 2 años se vuelve al plan de cribado convencional con ecografía cada 6 meses. En el caso de que crezcan se aplicarían los criterios según el tamaño.¹³

La aplicación de estos criterios debe ser estricta para evitar aplicar tratamientos invasivos a lesiones que no son malignas y que pueden incluso regresar, siendo a veces muy difícil de establecer el límite que diferencia el nódulo agresivo del no agresivo. Aunque el CHC clásicamente se describe en ecografía como un nódulo hipoecogénico puede ser isoecogénico con halo, hiperecogénico o tener un patrón mixto. Además un 17% de los CHC menores de 3 cm son hipovasculares y un 10% pueden tener grasa en su interior.^{22,23}

La sensibilidad de los criterios de diagnóstico no invasivo es muy alta para nódulos > 2 cm. Sin embargo, para los nódulos < 2 cm es sólo del 33%.¹⁵ La realización de una PAAF estará pues indicada en todos los nódulos sospechosos que se detecten en hígados no cirróticos y en aquellos nódulos descubiertos en hígados cirróticos que no cumplan los criterios diagnósticos no invasivos previamente descritos. Hay que tener en cuenta que la realización de PAAF no siempre es posible ya que hay casos con trastornos de coagulación graves o ascitis en los que está contraindicada. En otras ocasiones la localización del nódulo dificulta o prácticamente impide su acceso mediante punción percutánea. Ante una PAAF negativa, dado que no se puede descartar el diagnóstico de CHC, se debe plantear la repetición de la misma junto a un estrecho seguimiento del nódulo mediante técnicas de imagen. El rendimiento diagnóstico de la PAAF no supera el 70% y la posibilidad de complicaciones graves, aunque baja, existe.²⁴

El dilema sigue estando en los nódulos de pequeño tamaño cuya posibilidad de curación total con radiofrecuencia (RDF) o cirugía es máxima y por tanto deben ser el objetivo de los programas de cribado.⁹ Sin embargo, estos hepatomas en estadio muy precoz son los más difíciles de diagnosticar al no tener características de imagen específicas, ser difícil o imposible su punción percutánea y su interpretación histológica no es tampoco fácil.¹⁸

La AFP se ha considerado tradicionalmente como marcador tumoral para el CHC. Hoy se sabe que como arma puramente diagnóstica tiene una sensibilidad y especificidad bajas para la realización del cribado. Estableciendo un valor de corte de 20 ng/dl la sensibilidad se cifra entre un 25 y un 60%.^{12,25} Su valor puede ser normal en muchos tumores, especialmente en las fases precoces, pero tampoco se ha encontrado una adecuada correlación cuando aumenta el tamaño tumoral. Tampoco existe ninguna evidencia que ante una ecografía negativa la elevación de AFP deba hacer sospechar la presencia de un CHC. Son posibles elevaciones transitorias de AFP en el contexto de la hepatopatía crónica siendo fuente de falsos positivos. Se ha demostrado en estudios con hígados explantados elevaciones de la AFP de hasta 500 ng/ml en pacientes con cirrosis y sin CHC.²⁶ En general hoy la elevación marcada de AFP se considera un marcador de enfermedad avanzada. La fracción de la AFP ligada a la lecitina se ha propuesto como alternativa pero presenta los mismos defectos que la AFP. Según algunos estudios recientes²⁷ la des-gamma-carboxi-protrombina es otro marcador serológico del CHC que resulta prometedor. No se eleva en ausencia de CHC, se correlaciona con el tamaño tumoral y parece más sensible y específica que la AFP. Se necesitan más estudios para que sea validado en los próximos años.

Diagnóstico histológico: La apariencia macroscópica del CHC es variable, puede ser un nódulo único o multinodular. Puede estar bien delimitado con una pseudocápsula formada por el tejido hepático circundante o puede tener un patrón infiltrativo de contornos difusos y límites imprecisos. Con frecuencia los nódulos presentan zonas de hemorragia y necrosis intratumoral. Además del tamaño y número de nódulos, la existencia o no de invasión vascular bien de ramas portales o de venas suprahepáticas es un criterio fundamental a tener en cuenta.

Microscópicamente se asemeja al tejido hepático en mayor o menor medida según el grado de diferenciación. Puede presentar un patrón trabecular que contiene espacios "sinusoide-like", canalículos biliares e incluso producir bilis. Utilizando la relación núcleo citoplasma, la irregularidad nuclear, el hiperchromatismo y la pérdida de conexión celular se pueden establecer diferentes grados de diferenciación. La clasificación más utilizada es la de la OMS que citológicamente divide estos tumores en tres grupos, bien

diferenciados, moderadamente diferenciados y poco diferenciados o indiferenciados. Aparte de muestras inadecuadas o insuficientes el diagnóstico histológico puede en ocasiones ser difícil. La distinción entre un CHC bien diferenciado y las lesiones premalignas, principalmente el nódulo displásico en el hígado cirrótico y el adenoma en el hígado sano, no siempre es posible. También es frecuente que en un nódulo convivan áreas displásicas de alto grado con áreas de CHC propiamente dicho. Cuando el CHC es muy indiferenciado ni siquiera con estudios de inmunohistoquímica se puede establecer un diagnóstico definitivo.²⁸

1.4 Sistemas de estadificación y evaluación pronóstica del CHC

El pronóstico de todos los tumores sólidos se relaciona generalmente con el estadio tumoral en el momento del diagnóstico y este estadio es a su vez el que determina el tratamiento a seguir. Sin embargo, en el CHC la predicción pronóstica es más compleja pues no sólo depende de la extensión tumoral sino que también depende del grado de disfunción hepática asociado.

Se han propuesto y desarrollado varios modelos para la estadificación del CHC pero por lo general no hay consenso sobre cuál es el más fiable y muchos de ellos no están validados en todos los países. Las variables utilizadas por los distintos sistemas de estadificación se dividen en cuatro grupos. Primero, factores derivados del tumor como tamaño, número de nódulos, invasión vascular o niveles de AFP. Segundo, factores derivados de la función hepática generalmente estimados en base a la clasificación de Child-Pugh (Tabla 2). Tercero, factores que nos informan sobre el estado de salud global del paciente como el *EGOC Performance Status* de la OMS o la escala de Karnofsky (Tabla 3). Cuarto, factores que nos informan sobre la eficacia del tratamiento.

Aunque la Asociación Americana para estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomienda el uso del sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) no existe un consenso a nivel mundial sobre cuál es el sistema de estadificación ideal.

ESCALA de Child-Pugh			
Puntuación	1	2	3
<i>Ascitis</i>	Ausente	Leve	Moderada
<i>Encefalopatía</i>	NO	Grado I - II	Grado III - IV
<i>Albumina (g/l)</i>	≥ 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
<i>Bilirrubina (mg/dl)</i>	<2	2 - 3	> 3
<i>Actividad de Protrombina %</i>	> 50 %	30 – 50 %	< 30 %

Tabla 2: Clasificación de Child-Pugh. Valoración del estado funcional hepático

GRADO	ECOG PERFORMANCE STATUS
1	Completamente activo, normal, asintomático
2	Sintomatología leve, es capaz de realizar sus labores diarias
3	Capaz de cuidar de si mismo pero no puede trabajar. Levantado > 50% del día
4	Incapaz de cuidar de sí mismo. > 50 del tº en cama o silla de ruedas
5	Muerto

Tabla 3: Clasificación del “Eastern Cooperative Oncology Group” para valoración del estado vital del paciente.

Tabla 4: Sistemas vigentes de clasificación y estadificación del CHC

Sistema	Función Hepática	AFP ng/ml	Performance Status	Características del Tumor	Año de Publicación
OKUDA	Ascitis, albúmina, Br	NO	NO	≥ 50% volumen hepático	1985
TNM-m	NO	NO	NO	Tamaño y nº nódulos	2001
CLIP	Child-Pugh	≥400	NO	nº nódulos, ≥ 50% Volumen Hepático, trombosis portal	1999
GRETCH	Br, FA, Ascitis	≥35	SI	Trombosis portal	1999
BCLC	Child-Pugh	NO	SI	Tamaño y nº nódulos, trombosis portal	1999
CUPI	Br, FA, Ascitis	≥500	Síntomas	TNM	2002
c-JIS	Child-Pugh	NO	NO	TNM	2003
Tokyo	Albúmina, Br	NO	NO	Tamaño y nº nódulos	2005
ALCPS	Child-Pugh, Br, FA, ascitis	Si	Dolor abdominal, pérdida ponderal	Tamaño, trombosis portal, MTX pulmonares	2008

TNM-m: AJCC/TNM modificado en 2001, CLIP: Cancer of the Liver Italian Program, GRETCH: Groupe d'Etude et de traitement du Carcinoma Hépatocellulaire, BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer, CUPI: Chinese University Prognostic Index, JIS: Japan Integrated Staging, Tokyo Scoring System, ALCPS: Advanced Liver Prognostic System

Históricamente los sistemas de estadificación TNM y OKUDA fueron los más utilizados sin embargo hoy están en desuso debido a que no consideran los datos de la función hepática, el estado del paciente o los datos anatomopatológicos.¹³ Sólo han sido validados en pacientes que se someten a resección quirúrgica y en general para estadios muy avanzados de la enfermedad. Italia, Francia, España, China y Japón son países que en los últimos años han propuesto algunos de los sistemas más conocidos y utilizados.²⁹ (Tabla 4).

Al establecer comparaciones entre los distintos sistemas de clasificación y estadificación no hay una equivalencia completa y muchos de ellos no están validados. Así por ejemplo el sistema “*Japan Integrated Staging*” (JIS) no está validado ni se utiliza en Europa. En un estudio que compara la capacidad predictiva de tres de los sistemas de estadificación más usados, “*Cancer of the Liver Italian Program*” (CLIP), “*Groupe d’Etude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire*” (GRETCH) y BCLC sobre 406 pacientes con CHC, unos tratados y otros no, se llega a la conclusión de que no hay uniformidad entre los tres sistemas y ninguno consigue significación estadística en cuanto a la predicción global de supervivencia, tanto para el grupo de pacientes tratados como para el de no tratados.³⁰

Esta falta de reproductibilidad probablemente traduce la gran heterogeneidad de los diferentes grupos de pacientes afectados por este tumor. Esta heterogeneidad es, en último término, la responsable de que no exista un sistema único y universal de estadificación y de que sea difícil establecer recomendaciones clínicas precisas.

Es razonable pensar que los factores pronósticos son diferentes para los pacientes con hepatopatía crónica compensada y CHC que para aquellos que desarrollan CHC y sufren una cirrosis no compensada. Los factores pronósticos inherentes al tumor tendrían más peso en el primer grupo mientras que, los relacionados tanto con la función hepática como con el tumor, tendrían más peso en el segundo grupo. Marrero et al³¹ han estudiado los factores independientes que predicen supervivencia comparando 7 de las clasificaciones más utilizadas (OKUDA, TNM, CLIP, BCLC, CUPI, JIS y GRETCH) en pacientes con CHC y cirrosis. La presencia o no de síntomas (*Performance Status*), la extensión tumoral, la función hepática y el tratamiento aplicado son factores independientes que predicen supervivencia.

La clasificación BCLC resulta ser la que mejor integra estas variables y la que mejor estratificación pronóstica consigue. Así pues la clasificación BCLC publicada en 1999.³² y sometida a varias revisiones es actualmente la más utilizada y reconocida por ser la única que vincula estadificación y tratamiento. Es la recomendada por la AASLD y la EASL y ha sido validada externamente en Europa, EEUU y Asia (Tabla 5).^{13,33,34} Vincula la estadificación del tumor con la estrategia terapéutica al tiempo que establece un pronóstico para cada uno de los grupos de riesgo en los que clasifica el tumor. Ha resultado ser de especial utilidad para estratificar los pacientes con enfermedad en estadio precoz e intermedio. Este será el grupo que más se beneficie del tratamiento.

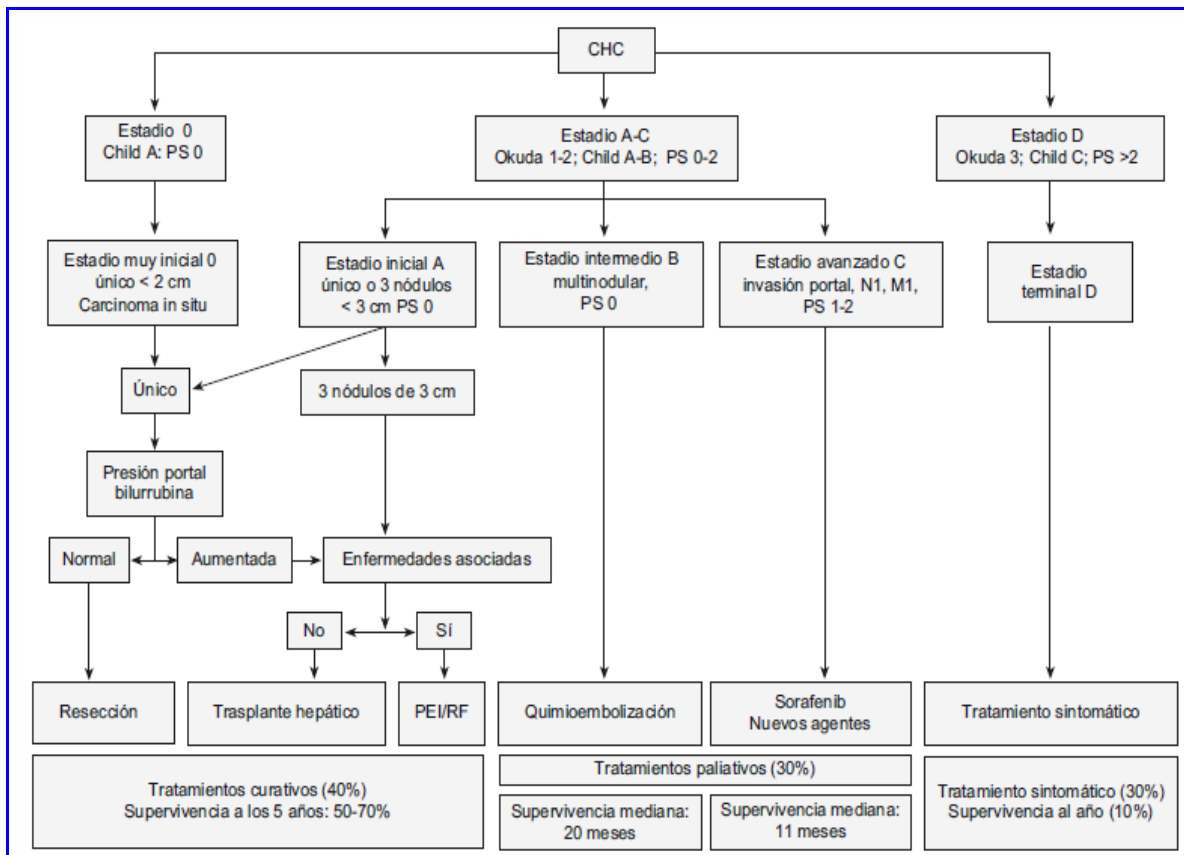


Tabla 5: Sistema de estadificación del hepatocarcinoma según la BCLC

La clasificación CLIP y OKUDA han resultado tener mejor capacidad pronóstica pero sólo para la enfermedad avanzada y terminal.³⁵

El CHC tiene un comportamiento biológico variable. Unos tumores crecen lentamente y otros muy rápido, unos son bien diferenciados y otros muy poco. Pueden ser nódulos bien delimitados y encapsulados o tener un crecimiento infiltrante. Puede aparecer en pacientes con cirrosis o sin ella, en pacientes compensados o descompensados, en pacientes previamente tratados o no. Estos factores biológicos son importantes, condicionando el pronóstico y la respuesta al tratamiento pero por el momento ninguna de las clasificaciones existentes los tienen en cuenta.

En la actualidad son objeto de estudio los marcadores biológicos, genéticos y celulares con capacidad diagnóstica. Marcadores que predigan la recidiva precoz después de la cirugía o la ablación y marcadores que predigan o indiquen la existencia de tumor viable después de realizar un tratamiento. También existen estudios en marcha intentando descifrar las diferentes alteraciones genéticas que pueden influir sobre la evolución de una lesión precursora, nódulos de regeneración y displásicos, hacia un CHC.³⁶ La recidiva tumoral, bien por la capacidad de metastatizar desde el tumor primario o bien por la aparición de un segundo primario, es un factor de supervivencia muy importante. Si se consiguen descubrir los marcadores o los microambientes que predispongan y condicionen este fenómeno se conseguirá un control más efectivo y más barato de esta enfermedad.³⁷

1.5 Tratamientos actuales del CHC y su nivel de evidencia.

Antes de que existieran los programas de cribado el CHC se diagnosticaba tardíamente cuando el paciente era sintomático y la función hepática estaba ya seriamente alterada. En estas circunstancias no existen tratamientos efectivos que mejoren la supervivencia ni tampoco es tolerable la morbilidad asociada a las posibles alternativas terapéuticas. Esta situación sigue siendo la norma en los países en el Tercer Mundo. En los países occidentales cada vez se consigue diagnosticar la enfermedad en un estadio más precoz, cuando la función hepática está todavía preservada, y cuando es posible aplicar con seguridad diversas opciones terapéuticas. El diagnóstico precoz ha tenido un importante

impacto en la supervivencia aunque para conseguir los mejores resultados se requiere una adecuada selección de los candidatos idóneos para cada tipo de tratamiento.

En líneas generales los tratamientos aplicables se dividen en tres grupos, 1º cirugía, 2º terapias locorreionales y 3º tratamientos sistémicos (Tabla 6). Cuando la enfermedad llega a su estadio más avanzado solo es posible el tratamiento sintomático. El tratamiento de estos pacientes requiere por tanto un abordaje multidisciplinar en el que la Radiología Intervencionista tendrá un papel central, a caballo entre la cirugía y el tratamiento médico y oncológico (Fig. 2). Los niveles de evidencia científica que tienen muchos de los tratamientos actualmente aceptados se limitan a series de casos y estudios de cohorte, ya que existen pocos estudios aleatorizados y los que están publicados se limitan a la enfermedad avanzada. No hay estudios que comparen cuál es el mejor tratamiento para el CHC en fase precoz pero es ampliamente aceptado que el trasplante hepático es el mejor tratamiento posible al curar tanto el cáncer hepático como la cirrosis. Por razones éticas estos estudios comparativos no será posible realizarlos y por otro lado cuando se trata de tratamientos operador dependientes (cirugía, RDF...) los estudios aleatorizados son más difíciles de diseñar y las variables derivadas del operador son con frecuencia poco o nada controlables.

Esto explica porqué en líneas generales existen muchos menos datos basados en la evidencia cuando se aplican tratamientos quirúrgicos que cuando se aplican terapias sistémicas. Aunque “a priori” puede haber tratamientos con los que conseguir mejores respuestas, mayor tiempo libre de enfermedad o menor tasa de recidivas, en el caso del CHC esto no siempre implica una mayor supervivencia global ya que ésta estará condicionada también por la función hepática. Por esta razón la supervivencia es el principal parámetro que se debe tener en cuenta a la hora de decidir cuál es el mejor tratamiento para un paciente que padece CHC, especialmente en aquellos con enfermedad en estadio precoz.¹³



Tabla 6. Tipos de tratamientos actuales para el CHC

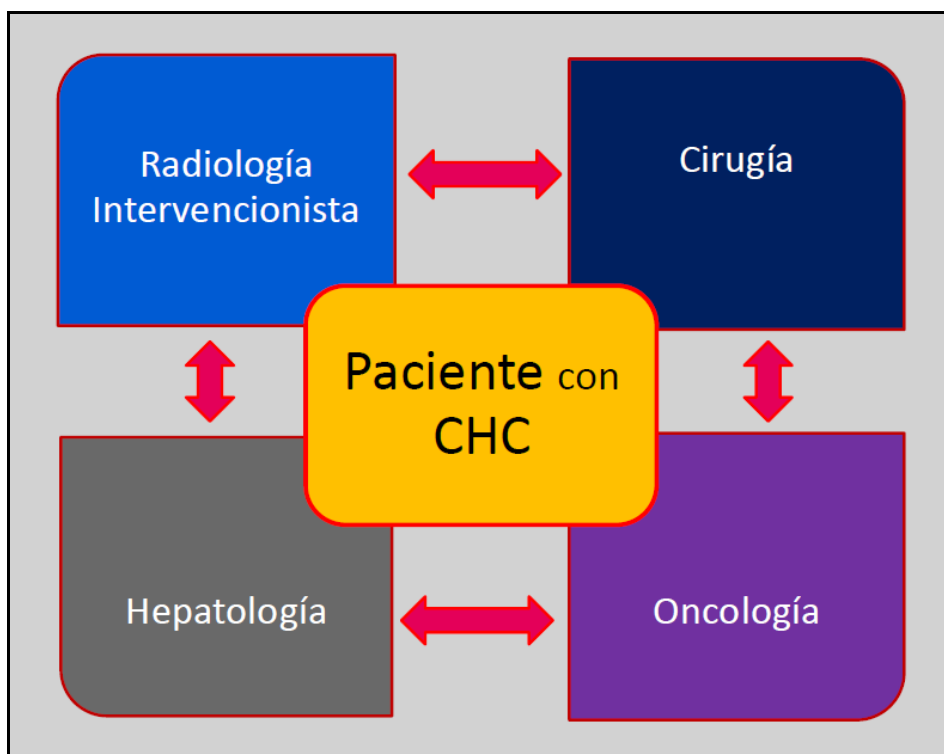


Figura 2. Manejo multidisciplinario del CHC

Resección quirúrgica: Es el tratamiento de elección para los CHC en pacientes no cirróticos, con una tasa de supervivencia a los 5 años que se aproxima al 50%. El problema es que son pocos los candidatos que pueden optar a la cirugía de resección y se estima que en los países desarrollados sólo un 5% de los CHC son subsidiarios de tratamiento quirúrgico. Los pacientes con cirrosis establecida y especialmente cuando existe HT portal franca toleran mal la cirugía y muestran un riesgo elevado de fracaso hepático y muerte perioperatoria.³⁸ Las cifras de bilirrubina sérica normales y un estudio hemodinámico hepático con gradiente portosistémico < de 10 mmHg son los parámetros que mejor predicen una buena evolución postoperatoria. La trombopenia causada por la esplenomegalia, con plaquetas < 100.000/ml, es un indicador indirecto de la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa.

Aunque muchos grupos y algunas clasificaciones como la BCLC restringen la indicación de cirugía a tumores únicos menores de 5 cm y con localización favorable, no existe un tamaño límite a partir del cual está contraindicada la resección, si es cierto que cuanto mayor tamaño tiene un hepatoma mayores son las posibilidades de invasión vascular y extensión extrahepática.

La quimioembolización transarterial (QETA) y la embolización portal se podrían utilizar como medidas auxiliares previas a la cirugía pero no se ha mostrado su utilidad en estos pacientes. La QETA adyuvante a la cirugía de resección no aporta beneficio alguno y la embolización portal del lóbulo afecto por el hepatoma con la intención de hipertrofiar el lóbulo sano puede en este tipo de enfermos, inducir la aparición de HT portal grave con varices y hemorragia.

Trasplante hepático: En los comienzos del trasplante hepático se constató que los resultados al trasplantar pacientes con CHC eran malos, con una tasa de recidiva mayor del 50% y una supervivencia a los cinco años menor del 40%. Esto era consecuencia de la selección de candidatos en los que se incluían pacientes con neoplasias de gran tamaño e invasión vascular. El factor predictivo de recidiva más importante, en ausencia de enfermedad extrahepática, es la invasión vascular macro o microscópica que por otro lado está directamente relacionada con el tamaño y número de tumores.³⁹

En 1996 Mazaferro publica los criterios de Milán que actualmente siguen vigentes y que establecen las indicaciones de trasplante hepático para pacientes con CHC.⁴⁰ Estos criterios han sido validados y reconocidos posteriormente por numerosas sociedades científicas y autoridades sanitarias. Los tumores únicos iguales o menores de 5 cm o la presencia de un máximo de 3 nódulos iguales o menores de 3 cm se beneficiarán del trasplante hepático con una supervivencia a los 4 años del 75% y una tasa de recidiva del 8%. Por tanto, el trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con CHC que no son candidatos a resección quirúrgica, que no tienen ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el trasplante y que cumplen los criterios de Milán.

Aquellos pacientes que no cumplen los criterios de Milán pueden someterse a tratamientos locorregionales consiguiendo respuesta objetiva (*downstaging*) en cuyo caso podrían también en un segundo tiempo ser candidatos a trasplante. El número de trasplantes está limitado por el número de donaciones, por lo que existe un tiempo de espera más o menos largo entre la indicación y el trasplante. Durante este tiempo el tumor puede progresar y subir de estadio contraindicando el procedimiento. Esta circunstancia se ha visto hasta en un 25% de los pacientes con espera superior a un año. Aunque no existen estudios comparativos robustos se acepta universalmente el uso de terapias locorregionales como la QETA o la RDF para disminuir la masa tumoral y retardar la progresión cuando la lista de espera para el trasplante supera los 6 meses. Hay que ser prudentes al aplicar estos tratamientos pues no están exentos de riesgos. La QETA puede inducir fracaso hepático o trombosar la arteria hepática impidiendo un trasplante posterior. La RDF el principal riesgo que presenta es la posibilidad que existe de siembra tumoral a lo largo del trayecto de la aguja.

Ablación: La destrucción de las células tumorales puede conseguirse mediante la inyección de sustancias químicas en el nódulo tumoral (alcohol, ácido acético, suero salino hirviendo) o mediante la modificación de la temperatura y/o propiedades biológicas de los tejidos (RDF, microondas, laser, crioterapia o electroporación). Con todas estas técnicas lo que se busca es la necrosis del tumor que se traducirá en una ausencia en la captación de contraste durante las pruebas de imagen que se realizarán en

controles posteriores. La inyección de alcohol ha sido la forma de ablación más extendida y evaluada; sin embargo, ha sido sustituida por la RDF al demostrarse en varios estudios la superioridad de la RDF sobre la etanolización, tanto en términos de control local de la enfermedad como en términos de supervivencia.^{41,42} La alcoholización hoy se acepta como tratamiento válido en tumores menores de 2 cm en los que no es posible aplicar la RF.

La RDF es la técnica de ablación con mejores resultados hasta el momento. Se la considera como un tratamiento radical, curativo para tumores menores de 3 cm y se ha demostrado en estudios aleatorizados que en este grupo de pacientes es tan eficaz como la resección quirúrgica, con la ventaja de una menor morbimortalidad.^{43,44} Por este motivo es uno de los tratamientos más extendidos estando demostrada la eficacia de la técnica en el control local de la enfermedad.

Esta tecnología se basa en la liberación de calor dentro del tumor. Para ello se inserta un electrodo en forma de aguja en el centro de la lesión a tratar. Se producirá entonces una agitación de las moléculas de agua de las células vecinas al electrodo con lo que la temperatura se eleva situándose entre 60 y 90 °C produciendo la muerte celular de una esfera de tejido que podemos predeterminar en función del tamaño del electrodo. La capacidad de predecir el tejido que se va a destruir es la principal ventaja de esta técnica frente al alcohol. En el caso del hígado cirrótico tiene una ventaja añadida que se conoce como “efecto horno” que consiste en que el hígado cirrótico que rodea al CHC actúa como aislante del calor potenciando el efecto de la RDF. El “efecto radiador” es un inconveniente para este tratamiento. Consiste en la dispersión del calor que causan los vasos sanguíneos anulando el efecto térmico de la RDF en aquellos tejidos que están inmediatamente en contacto con el vaso. Debido a que el efecto térmico puede lesionar las estructuras adyacentes al tumor no se puede aplicar RDF en los tumores que contactan con la vía biliar principal o con el colon, siendo controvertida su aplicación en tumores que contactan con la vesícula o el estómago. La radiofrecuencia puede aplicarse de manera percutánea guiando la punción con ecografía, TC o fluoroscopia pero también puede ser un complemento de la cirugía abierta y de la cirugía laparoscópica.

La *crioablación* es una técnica que se emplea fundamentalmente en tumores del área urológica. Es más cara y de manejo más complejo, y aunque teóricamente es más potente que la RDF no ha demostrado mejores resultados clínicos que ésta. La ablación por *microondas* es una tecnología con fuerte desarrollo en los dos últimos años y que al igual que la RDF se basa en la liberación de calor dentro del tumor. Aunque los resultados son prometedores, por el momento no hay ningún estudio que demuestre superioridad de las microondas sobre la RDF. La *electroporación* es un novedoso sistema de ablación no térmica para tumores hepáticos, ya aplicado en humanos, cuya principal ventaja frente a la RDF es que parece respetar las estructuras no tumorales adyacentes al tumor, al tiempo que no se ve influenciada por la dispersión térmica de los vasos adyacentes. Por el momento la RDF se considera la técnica ablativa de elección para tumores hepáticos y es el estándar sobre el que habrá que comparar el resto de las técnicas y dispositivos de ablación.⁴⁵

Quimioembolización y otros tratamientos locorreionales: El fundamento de la embolización de los hepatomas como medida terapéutica se basa en la vascularización específicamente arterial que tienen estos tumores. Por un lado, se busca la necrosis tumoral mediante la isquemia e hipoxia al ocluir el aporte sanguíneo al tumor y, por otro lado, se aprovecha esta circunstancia para depositar de manera directa y por vía transarterial fármacos y sustancias que una vez dentro del tejido tumoral causarán su destrucción.

La quimioembolización consiste en la cateterización supraselectiva generalmente de la arteria hepática segmentaria que irriga el tumor para desde ahí inyectar una emulsión de lipiodol y adriamicina. El lipiodol es un contraste liposoluble derivado del maíz que tiene la propiedad de quedar retenido dentro del CHC. Mientras que en el tejido hepático no tumoral el lipiodol desaparece al ser fagocitado por el sistema reticuloendotelial, en el hepatoma persiste al carecer éste de células de Küpfer que lo eliminen. El lipiodol ocluye la neovascularización tumoral y también penetra dentro de la célula neoplásica. La adriamicina es una antraciclina cuya efectividad antitumoral es ampliamente conocida. En el caso del CHC no tiene efecto significativo cuando se administra por vía sistémica pero sí es eficaz localmente. Generalmente 50 mg de adriamicina se emulsionan con 10 ml de

lipiodol de manera que éste actúa como vehículo del quimioterápico consiguiendo una concentración intratumoral de adriamicina 60 veces superior a la que se consigue en el resto del hígado. El lipiodol tiene por tanto dos mecanismos de acción, un mecanismo embolizante puro y una función como elemento transportador y concentrador de la quimioterapia.

En los años 2002 y 2003 quedó demostrado mediante estudios aleatorizados y metanálisis⁴⁶⁻⁴⁸ que esta fórmula de QETA tiene un impacto positivo sobre la supervivencia de los pacientes con CHC y se la considera por el momento como el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad en estadio intermedio. La QETA no es un tratamiento estandarizado y muestra gran cantidad de variantes en cuanto a material de embolización, fármacos, dosis, nivel de oclusión, técnica de cateterización hepática e intervalo de repetición por lo que se dice que existen tantas variantes como radiólogos intervencionistas realizan la técnica. Quedan muchos aspectos que investigar respecto a la QETA.

Uno de los avances más recientes y prometedores de este tipo de tratamiento es la embolización del CHC con microesferas calibradas de polivinil alcohol (PVA). Estas esferas se precargan con adriamicina que se queda retenida en su interior. Una vez depositadas las esferas en la vecindad del tumor el fármaco se libera de forma lenta y mantenida. Con esta nueva técnica se ha conseguido triplicar la dosis de adriamicina al tiempo que se disminuyen de forma muy importante los efectos sistémicos del agente quimioterápico. Esta nueva forma de QETA gana en seguridad pero de momento no ha demostrado ser más efectiva que la QETA clásica.⁴⁹

La tasa de respuesta de la QETA es variable y oscila bastante según los diferentes estudios pero no llega a tener la eficacia de la RDF. Aunque no es una indicación primaria para CHC en estadio precoz aquellos pacientes a los que no se les pueden aplicar terapias radicales (trasplante, cirugía o RDF) si se beneficiarán de la QETA. También es una terapia aceptada como tratamiento puente al trasplante hepático cuando la lista de espera es superior a 6 meses.

Otras formas de embolización menos utilizadas son la embolización transarterial (ETA) sin quimioterapia asociada, que puede ser mediante lipiodolización o embolización simple con microesferas de PVA ("*bland embolization*"). Estos tratamientos se basan sólo en el efecto embolizante puro y en conseguir necrosis tumoral isquémica sin combinar quimioterapia. No han demostrado ninguna ventaja sobre la QETA.⁵⁰

La técnica más novedosa es el tratamiento mediante radioembolización con Yttrium-90. Consiste en introducir dentro del hígado y a través de un catéter unas microesferas de tamaño muy pequeño, de 30 a 40 μ , con escasa capacidad embolizante pero que están cargadas con ytrio radiactivo que emite radiación beta en un perímetro muy cercano a la esfera sin afectar al resto del organismo del paciente. Se han descrito disminuciones en el tamaño tumoral pero no hay datos que confirmen el beneficio en la supervivencia ni ventajas respecto de otras técnicas. Es un tratamiento muy caro, de manejo complejo y con importantes riesgos. Por el momento se está aplicando de forma seleccionada a pacientes con enfermedad avanzada e invasión vascular.⁵¹

Terapias sistémicas: Tradicionalmente el CHC es resistente a las terapias sistémicas a pesar de haberse intentado muchas fórmulas, sin encontrar respuesta. La adriamicina, el tamoxifeno y los antiandrógenos son las más difundidas. Desde el año 2008 el sorafenib, molécula inhibidora de la multikinasa que se administra por vía oral y actúa bloqueando diferentes vías de señalización asociadas a la hepatocarcinogénesis, ha demostrado ser efectiva en términos de supervivencia para el CHC en estadio avanzado.⁵² Los efectos secundarios son importantes y aunque se trata de un estudio estadísticamente muy bien fundamentado, en la práctica lo que los pacientes consiguen es una supervivencia de poco más de 80 días con respecto al grupo control. La verdadera utilidad de este hallazgo es la apertura de numerosas líneas de investigación acerca de otras terapias moleculares con las que en un futuro se espera conseguir resultados más efectivos al tiempo que sirve para ser combinada con las terapias clásicas, con la esperanza de reducir las recidivas tumorales después de terapias radicales o potenciar la respuesta en el caso de la QE.

1.6 Evaluación de la respuesta terapéutica y seguimiento

La RM como y la TCMD dinámicas son utilizadas para valor la respuesta a los tratamientos locorreregionales realizados sobre el CHC. La detección de complicaciones, la respuesta completa (RC), la persistencia de tumor residual o las recidivas tardías deben ser el objeto de nuestro estudio. Es esencial conocer cuanto antes la presencia de actividad tumoral, bien residual o bien de nueva aparición, para planificar nuevas intervenciones. La RM es ligeramente más sensible que la TC pues las secuencias con contraste se ven complementadas con secuencias en difusión y en un futuro con espectroscopia. El protocolo aconsejado tanto para TCMD como en RM es un estudio trifásico, después de la administración de contraste intravenoso, con una fase de realce precoz o arterial, una fase intermedia o portal y una fase tardía o de equilibrio.

El Instituto del Cáncer Norteamericano publicó en el año 2000 los criterios de respuesta en los tumores sólidos, RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).⁵³ Se basan en la medición unidimensional del eje mayor del tumor sin tener en cuenta la necrosis del mismo. Sin embargo, tanto las terapias locorreregionales como las nuevas terapias biológicas (anticuerpos monoclonales y terapias moleculares) actúan causando necrosis tumoral sin que necesariamente se acompañen de una disminución en su tamaño. Por este motivo, en el año 2001 la EASL propuso un sistema de valoración de la respuesta al tratamiento del CHC basado en la necrosis tumoral y definiendo ésta como la ausencia de realce durante la fase arterial en las exploraciones dinámicas de TAC o RM (Fig. 3).¹⁴ Por último, con la intención estandarizar el análisis de la respuesta del CHC a los diferentes tipos de tratamientos se han publicado en el año 2010 unas modificaciones del sistema RECIST específicas para el CHC y avaladas por la AASLD-JNCI denominadas mRECIST que tienen en cuenta el tamaño y la necrosis del tumor.⁵⁴

Aunque se ha comprobado en los hígados explantados que las pruebas de imagen tienen tendencia a infravalorar la presencia de tumor viable residual o nuevos nódulos después de tratamientos locorreregionales, las medidas de respuesta al tratamiento basándose bien en el tamaño del tumor (RECIST) o bien en a la necrosis (m RECIST y EASL), han demostrado una buena correlación, tanto con la progresión de la enfermedad como con la supervivencia.⁵⁵

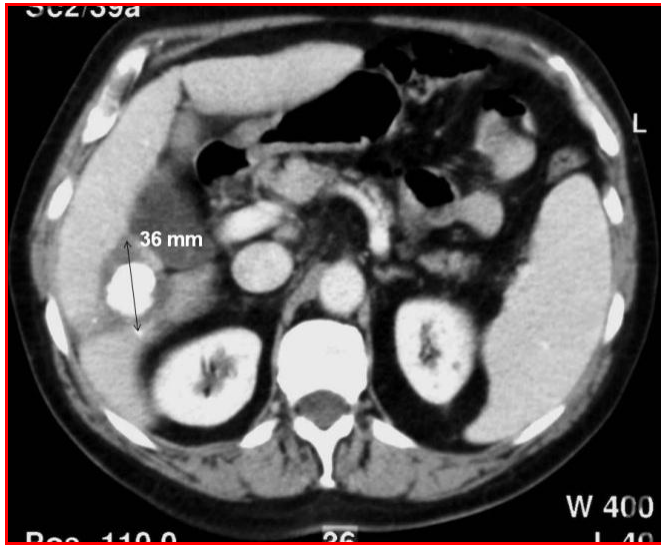


Figura 3. CHC tratado con QETA+RDF. Respuesta completa a los 3 años

Figura 3a. TAC con contraste. 3 meses post tratamiento de CHC de 32 mm. Halo hipodenso avascular rodeando al nódulo

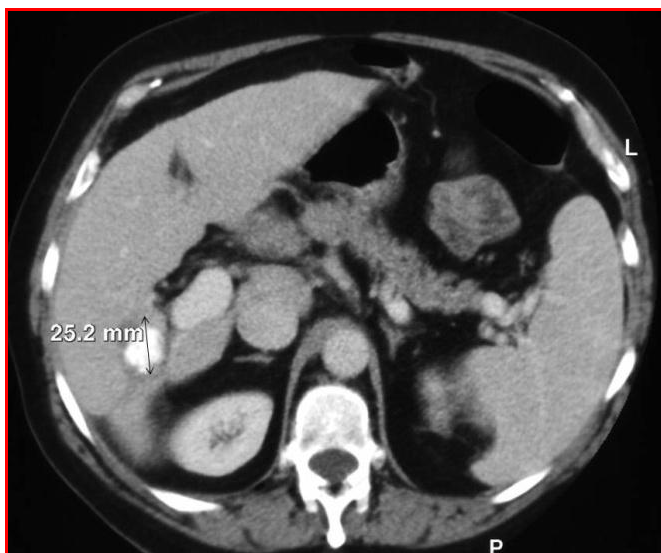


Figura 3b. TAC con contraste. 24 meses después el tumor tratado ha disminuido de tamaño. Respuesta completa por criterios RECIST

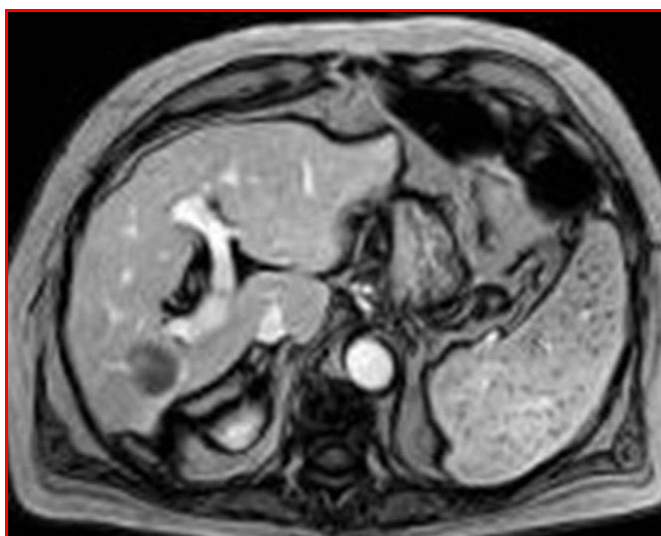


Figura 3c. RM con contraste. 36 meses después el tumor tratado permanece avascular. Respuesta completa por criterios EASL y m-RECIST

1.7. Justificación de nuestro trabajo

La RDF y la QETA son terapias locorregionales de reconocida eficacia en el tratamiento del CHC. La RDF es un tratamiento local cuya indicación formal es el CHC en estadio precoz en aquellos tumores menores de 3 cm. Su aplicación no está contraindicada para tumores de mayor tamaño. La QETA es un tratamiento regional (generalmente de uno o varios segmentos hepáticos) y su indicación son los tumores en estadio intermedio. No está contraindicada su aplicación a tumores en estadios menos avanzados. La respuesta clínica a la RDF se ve condicionada por una serie de factores que merman su eficacia y lo mismo ocurre con la respuesta a la QETA. Es razonable pensar que la asociación de una técnica local con una regional puede tener beneficio sobre la tasa de respuesta al tratamiento y es posible que eso se traduzca en una mejora de la supervivencia.

Una respuesta completa e inicial al tratamiento locorregional implica un beneficio en términos de supervivencia. Es por esto que basándonos en las propiedades complementarias de ambas técnicas opinamos que su aplicación conjunta y simultánea puede conseguir una mayor respuesta tanto inicial como a largo plazo y por ello ser beneficioso para la supervivencia global del paciente.^{9,56,57}

2.- OBJETIVOS

OBJETIVOS

Analizar el resultado del tratamiento combinado y simultáneo de radiofrecuencia más embolización para el Carcinoma Hepatocelular en estadio precoz e intermedio en pacientes con hepatopatía crónica compensada. Estudiar las posibles ventajas del tratamiento combinado frente al tratamiento aislado con radiofrecuencia o con embolización.

Se pretende comparar nuestros resultados con los establecidos en la literatura en cuanto a:

- 1.- Supervivencia global
- 2.- Respuesta al tratamiento
- 3.- Progresión local del tumor
- 4.- Recidiva tumoral
- 5.- Seguridad del tratamiento: complicaciones y mortalidad.

3.- PACIENTES y METODOS

3.1 Pacientes

En el período comprendido entre julio de 2001 y noviembre de 2010 fueron diagnosticados de CHC en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid 433 pacientes. 103 de estos pacientes cumplían los requerimientos de nuestro estudio y fueron incluidos de manera consecutiva en el mismo. El diagnóstico de CHC se estableció bien por criterios cito-histología o bien por cumplir estrictamente los criterios de diagnóstico no invasivo actualmente aceptados por las guías clínicas de la AASLD para CHC.^{13,18} Todos los tumores se trataron mediante la combinación de termoablación tumoral por radiofrecuencia y embolización transarterial. Ambas técnicas se realizaron de forma simultánea como un único acto terapéutico en el mismo día en la sala de Radiología Intervencionista.

Criterios de inclusión:

- 1.- > de 18 y < de 85 años
- 2.- CHC confirmado en estadio precoz o intermedio de la clasificación BCLC.
- 3.- Los pacientes no eran susceptibles de tratamiento quirúrgico o lo habían rechazado expresamente. Se admitieron pacientes en lista de espera para trasplante hepático si previamente desde la consulta de trasplante habían considerado oportuna o necesaria la realización de un tratamiento locorregional previo.
- 4.- Todos los pacientes padecían cirrosis hepática compensada, con grado funcional Child-Pugh A o B7.
- 5.- Tumores con hipervascularización arterial y “*a priori*” susceptibles de recibir una embolización transarterial selectiva.
- 6.- Ausencia de ascitis en el momento del tratamiento.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con enfermedad tumoral extrahepática o invasión vascular tumoral macroscópica del hígado (portal, suprahepática o de vena cava) detectada en las pruebas diagnósticas previas.
- 2.- Función hepática deteriorada, grado funcional Child-Pugh B8, B9 y C.
- 3.- Pacientes sintomáticos con ECGO "*performance status*" ≥ 1 o índice de Karnofsky $< 70\%$.
- 4.- Fístula arterioportal macroscópica de alto débito y no corregible con técnicas endovasculares.
- 5.- Tumores infiltrantes sin límites definidos
- 6.- Flujo portal hepatofugo.
- 7.- Comorbilidades y esperanza de vida inferior a un año.
- 8.- Presencia de ascitis o coagulopatía no corregible.

3.2 Tumores

Se trataron 165 nódulos hepáticos, 22 de los cuales corresponden a segundos tumores aparecidos durante el período de seguimiento. Inicialmente todos son lesiones bien definidas. No se excluyeron los tumores subdiafragmáticos, subcapsulares ni aquellos situados en íntimo contacto con grandes vasos hepáticos. Se definen como nódulos subcapsulares o yuxtavasculares aquellos que se sitúan a menos de 10 mm de la cápsula hepática o bien de una estructura vascular de primer o segundo orden.

3.3 Diseño del estudio

Estudio de cohorte observacional analítico prospectivo realizado en un único hospital universitario de tercer nivel.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (anexo 1).

3.4 Protocolo y técnica de tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico e incluido en el estudio cada paciente se programa para una primera sesión de tratamiento mediante la combinación de embolización tumoral y radiofrecuencia en el mismo día y bajo anestesia general. El período entre la decisión terapéutica y el tratamiento no superó nunca las 4 semanas. Algún paciente inicialmente descartado por presentar ascitis fue incluido posteriormente, siempre y cuando la ascitis se resolviera completamente y el paciente mostrase adherencia al tratamiento médico convencional de su hepatopatía.

Todos los pacientes tenían firmado un doble Consentimiento Informado, tanto para el tratamiento percutáneo de tumores hepáticos (anexo 2) como para la anestesia general.

Las pruebas complementarias previas incluyen hemograma, coagulación, bioquímica, niveles de AFP, ecografía abdominal y estudio preanestésico realizado en las dos semanas anteriores al tratamiento. Dentro de las 6 semanas previas al tratamiento se obtiene una TAC y/o RM hepáticas que identifican el número, tamaño y localización de los tumores así como su relación con las estructuras adyacentes.

El día previo a la intervención se obtiene un nuevo hemograma y un estudio de coagulación. La transfusión, bien de plaquetas, plasma fresco o ambas, inmediatamente antes de la intervención, se realizó según el criterio del anestesista; generalmente pero no siempre, cuando el recuento plaquetario era inferior a 50 000 plaquetas/ml o el índice de Quick inferior al 50%. Se obtuvo un piloto y se solicitó reserva preventiva de hemoderivados al banco de sangre para todos aquellos pacientes con recuento plaquetario ≤ 70.000 plaquetas/ml o índice de Quick \leq al 70%

Todas las intervenciones se realizaron en la sala de Radiología Intervencionista bajo adecuadas condiciones de asepsia (Fig. 4)



Figura 4. Sala de angiografía durante un tratamiento combinado.

Se dispone en la sala del equipamiento necesario para realizar anestesia general, monitorización de constantes vitales, toma de oxígeno, vacío y equipo completo de reanimación cardiopulmonar. Existen una enfermera circulante y otra enfermera instrumentista, ambas con cualificación y experiencia específica en procedimientos intervencionistas. El médico anestesiólogo estuvo siempre de presencia física durante la intervención. Como norma general todos los paciente reciben inmediatamente antes de la intervención profilaxis antibiótica con bolo de 2 g iv de cefazolina. Para un mejor manejo de la reacción inflamatoria post-ablación, y según criterio del anestesiólogo, la mayoría de los pacientes recibieron un bolo iv de 100 mg de hidrocortisona. Todos los pacientes recibieron protección gástrica con anti H2 iv y analgesia iv.

- Técnica de la termoablación con RDF

Se emplearon tres tipos de electrodos de radiofrecuencia. Todos bipolares, comercializados y aprobados para el uso específico en tumores hepáticos (Fig.5). *Cool Tip*® (originalmente *Radionics*, luego *Tyco* y actualmente de *Covidian*), *Le Veene*® (originalmente *Radiotherapeutics* y actualmente *Boston Scientific*) y *RITA*® (*Angiodynamics*).

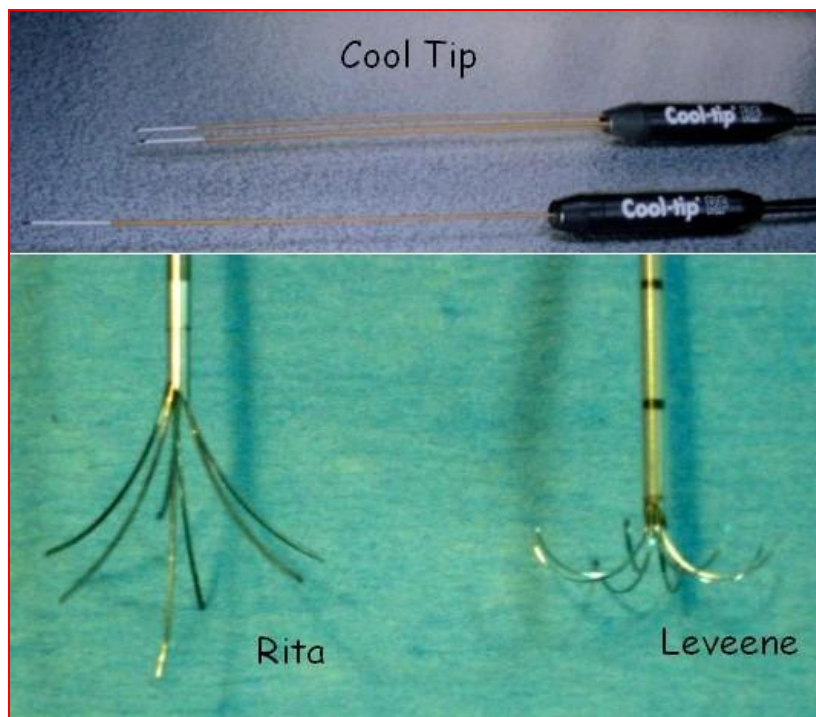


Figura 5. Se muestran los 3 tipos de electrodos de RDF utilizados

El grosor de la aguja de los electrodos osciló entre 13 y 17 G. Los sistemas *Le Veene* y *RITA* son electrodos de tipo expansivo no refrigerados y el sistema *Cool Tip* es un electrodo lineal con sistema de refrigeración. Se eligió el tipo de electrodo basados en a la disponibilidad en el momento de la intervención y la preferencia del operador. El tamaño de la punta activa del electrodo varió entre 2 y 5 cm. Se dio por finalizada la ablación una vez que se alcanzó la temperatura o el tiempo objetivo siguiendo las especificaciones de cada fabricante. Se realizaron con un mismo electrodo varias ablaciones solapadas sobre distintos puntos del tumor siempre que el tamaño o la morfología de este lo requirieron (Fig. 6).

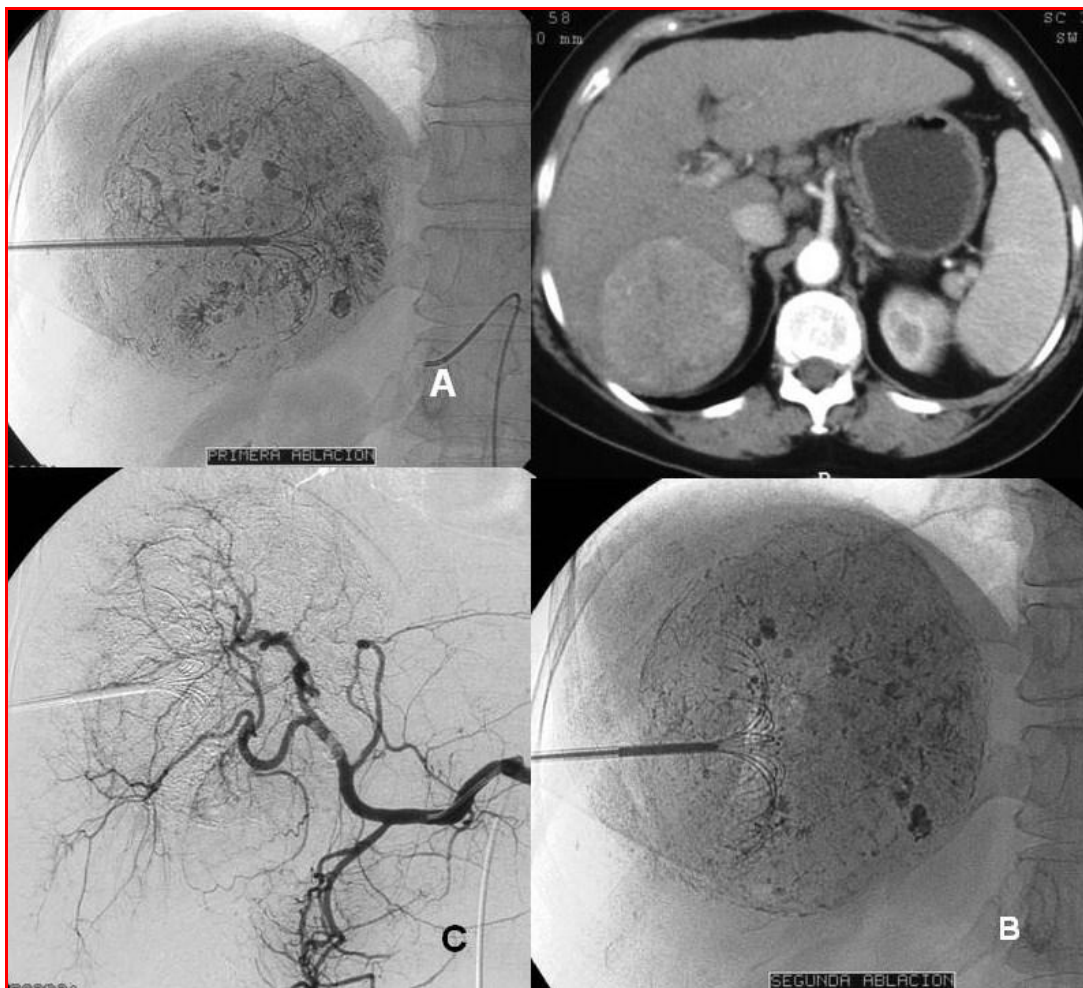


Figura 6. CHC de 6,5 cm sobre el que se realizaron 7 ablaciones solapadas sobre áreas distintas del tumor en una misma sesión de tratamiento. Se aprecia el electrodo de RDF situado en varias localizaciones diferentes.

Consideramos de vital importancia la colocación de la punta del electrodo de la forma más precisa posible en el centro del tumor. La inserción del electrodo de radiofrecuencia siempre fue percutánea y dirigida por fluoroscopia y ecografía. Para la punción fluoroscópica los tumores habían sido previamente marcados con lipiodol. Para conseguir una mayor precisión la inserción de la aguja se realiza previa inducción de una pausa de apnea por el médico anestesiólogo con el fin de evitar el desplazamiento hepático causado por los movimientos respiratorios. En la mayoría de los pacientes se realiza una punción inicial del nódulo tumoral utilizando una aguja Chiba de 22 G. Si es

necesario se realizan varios pases de punción o recolocaciones de la aguja Chiba hasta cerciorarnos que su punta está colocada en el centro del nódulo. A continuación, y en un solo pase, se avanza en paralelo a la aguja Chiba el electrodo de RDF. Realizamos PAAF con la Chiba antes de su retirada con objeto de confirmar que el electrodo de RDF está colocado dentro del parénquima tumoral. Mediante dos proyecciones ortogonales obtenidas mediante el giro de 90º del arco de angiografía se comprobaba que la punta del electrodo estaba en el centro del tumor (Fig.7).

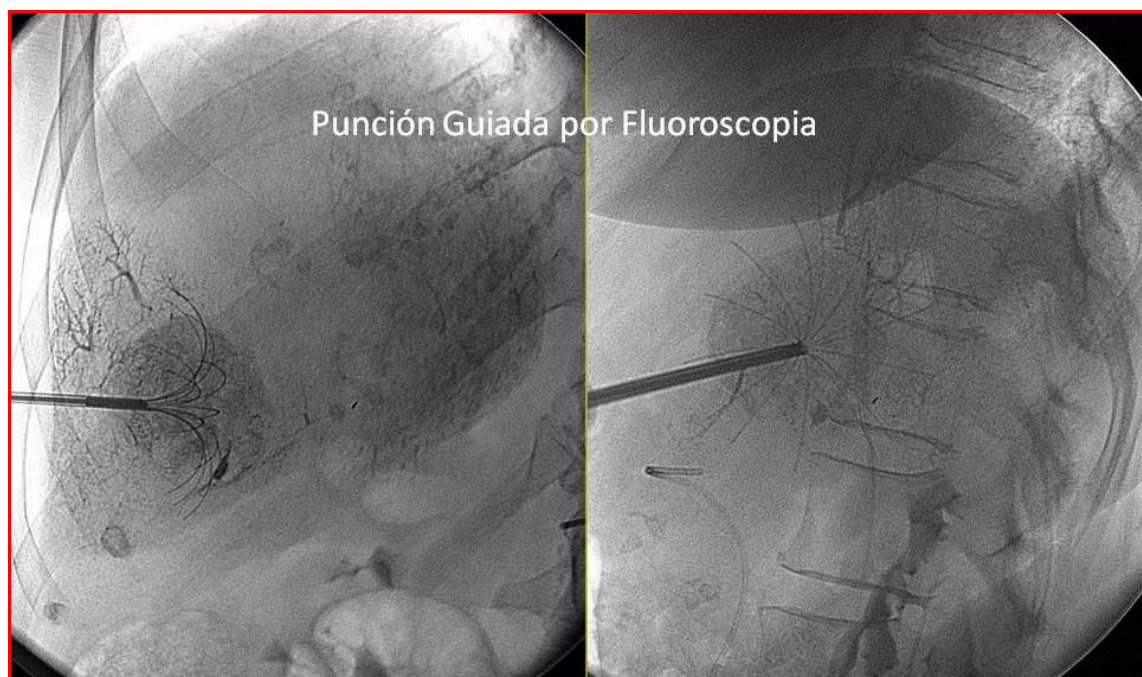


Figura 7. Punción percutánea de CHC guiada por fluoroscopia. Proyecciones ortogonales anteroposterior y lateral. En ambas se aprecia el electrodo de RDF situado dentro del tumor que previamente se ha embolizado y marcado con lipiodol.

En los pacientes sin captación o con escasa captación de lipiodol la punción se guió exclusivamente con ecografía. La ecografía también sirvió para confirmar ausencia de ascitis en el momento de la punción y para conocer, inmediatamente antes de iniciar la ablación, cuál era la relación entre el tumor, la aguja de RDF y las estructuras vasculares y viscerales vecinas. En los tumores centrohepáticos se eligió el abordaje más corto y

directo para la punción, pero en el caso de los tumores subcapsulares preferimos un abordaje transparenquimatoso evitando atravesar la capsula hepática en el área que ésta contacta con el tumor.

Con el objeto de prevenir hemorragias, fugas biliares o siembras tumorales a través del orificio de la punción, se realizó siempre que fue posible ablación del tracto transhepático a medida que íbamos retirando la aguja.

- Técnica de la embolización y quimioembolización

El acceso arterial fue por punción de la arteria femoral común derecha en todos los casos. Con un catéter angiográfico en cola de cerdo de 4 *French* (F) se obtiene el aortograma visceral abdominal para conocer la anatomía y variantes de la irrigación arterial hepática. A continuación utilizando catéteres *Simmons* curva 1 o *Cobra* curva 1, también de 4 F, se cateterizó selectivamente la arteria hepática.

La embolización siempre fue selectiva. Si la anatomía vascular era favorable, con el mismo catéter 4 F se canaliza la arteria del segmento donde está ubicado el tumor o bien la arteria o arterias nutricias del mismo. Sin embargo, en la mayoría de los casos se utilizó un microcatéter de 2,7 F, introducido coaxialmente por dentro del catéter 4 F, para conseguir una cateterización intrahepática lo más superselectiva posible (Fig.8).

Realizamos embolización simple (ETA) con ultrafiltrado de lipiodol (Guebert, Aulnay-Sous-Bois, Francia) si el tumor es \leq a 3 cm y con diagnóstico de novo. Cuando el tumor es único y \leq a 3 cm pero se trata de una recidiva o un segundo tumor metacrónico distinto del original indicamos QETA. En tumores $>$ de 3 cm y en tumores multinodulares de cualquier localización se emplea de entrada QETA. Ni en los casos de ETA ni en los de QETA se utilizó espongotan o partículas convencionales de PVA.

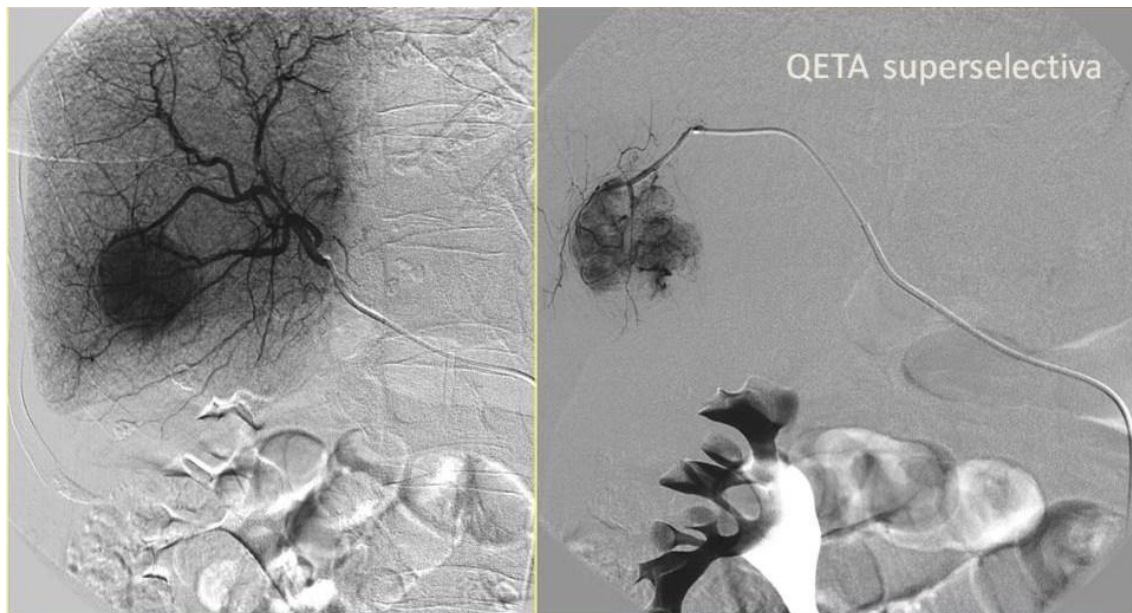


Figura 8. Angiografía hepática. Carcinoma hepatocelular visible como nódulo hipervascular en el lóbulo derecho. Microcatéter 2,7 F superselectivo en la arteria nutricia del tumor y QETA supraselectiva del tumor respetando el resto del parénquima hepático.

- a) Técnica de la ETA: El agente embolizante utilizado fue el lipiodol. Se inyectó de forma lenta y bajo estricto control fluoroscópico. Una vez que apreciamos que el lipiodol es captado selectivamente por el tumor embolizamos hasta la estasis arterial o hasta apreciar reflujó de lipiodol en el sistema portal. La cantidad total de lipiodol inyectada por sesión fue muy variable y osciló entre 3 y 25 cc. Esta variabilidad estuvo condicionada por el tamaño y avidéz de captación tumoral.
- b) Técnica de la TAQE: La TAQE es una ETA a la que se añade un fármaco citotóxico. En todos los pacientes el fármaco utilizado ha sido adriamicina previamente, preparada y dosificada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria de nuestro Centro. La solución hidrosoluble con 50 mg de adriamicina se emulsiona agitándola, mediante una llave de tres pasos, con lipiodol que es liposoluble. La proporción adriamicina/lipiodol que hemos empleado es de 3/1. Esta mezcla se inyecta lenta y selectivamente a través del catéter de la misma forma que hacemos cuando se trata de lipiodol solo. El lipiodol, además de realizar su

efecto embolizante, es captado selectivamente por el CHC y actúa como vehículo de la quimioterapia.

Desde Julio de 2006 se dispone en nuestro Centro de la posibilidad de realizar quimioembolización mediante microesferas calibradas y deformables de polivinil alcohol (PVA). En este caso las microesferas sustituyen al lipiodol como vehículo para el fármaco citotóxico. Estas microesferas, gracias a un monómero hidrofílico presente en su estructura, inducen la absorción y carga de fármacos antraciclínicos como la adriamicina, que son retenidos en su interior para posteriormente liberarse de manera lenta y progresiva una vez que las esferas hayan alcanzado el tumor. La ventaja teórica es un mayor tiempo de contacto entre el tumor y el fármaco y la posibilidad de aumentar la dosis hasta un máximo de 150 mg de adriamicina. El tamaño de las microesferas utilizadas ha sido de 100 a 300 μ o de 300 a 500 μ que elegimos en virtud del tamaño y densidad de las arterias intratumorales. Cada vial va precargado con 75 mg de adriamicina. Las microesferas se mezclan con contraste yodado para su liberación controlada a través del catéter y bajo estricto control fluoroscópico. Hemos inyectado uno o dos viales según el tamaño del tumor. Se emboliza hasta la estasis o hasta que se termina la dosis programada (Fig.9).

Hemos elegido la QETA convencional o la QETA con microesferas precargadas en función de la anatomía vascular del tumor. Evitamos la embolización con microesferas precargadas si no es posible liberarlas de manera específica en el tumor. Así, cuando existe una arteria tumoral nutricia canalizable y es posible la embolización tumoral superselectiva se utilizan las microesferas. En el resto de los casos se utiliza la QETA convencional inyectada en el segmento hepático correspondiente al tumor.

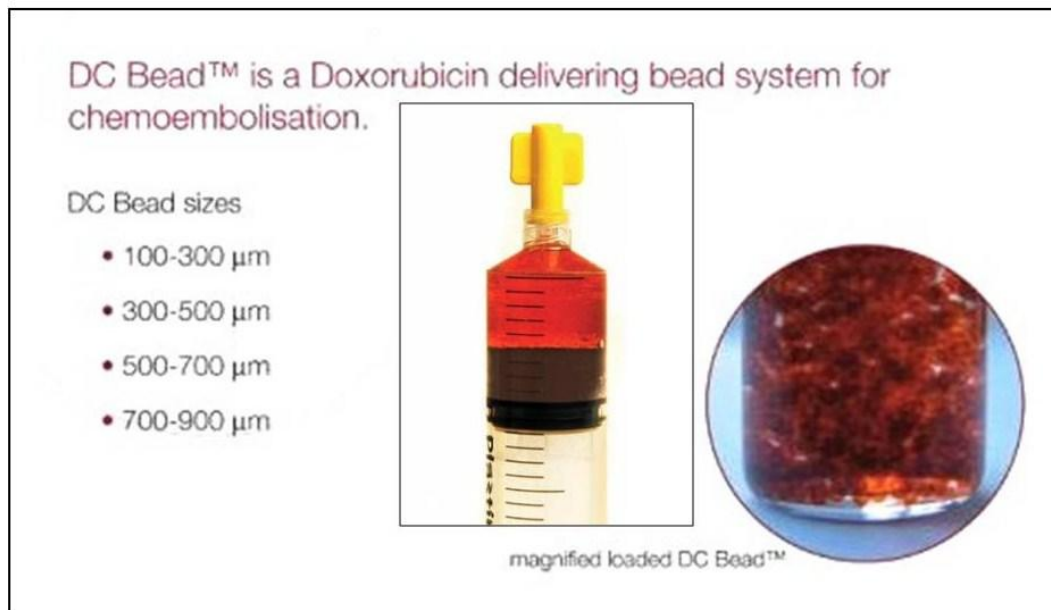


Figura 9. Microesferas calibradas de PVA. Poseen un grupo sulfonato con carga negativa en su superficie que atrae a la adriamicina, con carga positiva, y favorece el acumulo del fármaco citotóxico dentro de la partícula.

3.5 Seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento.

Después de la intervención los pacientes son trasladados a la sala de recuperación de quirófano. Pasarán a la planta una vez que se confirme la estabilidad hemodinámica, la ausencia de signos peritoníticos y cuando el dolor este controlado. El paciente permanece ingresado en planta hasta iniciar tolerancia oral, verificar tránsito intestinal y hasta que existe un adecuado control del dolor con medicación oral. Entre 7 a 10 días después del alta hospitalaria acude a la Consulta de Aparato Digestivo para control clínico y analítico. A partir de aquí será revisado en consulta cada 6 meses o antes si la respuesta al tratamiento no es completa o su hepatopatía lo requiere. Salvo complicaciones no se hace control de imagen previo al alta.

Monitorización de la respuesta al tratamiento:

Salvo complicaciones el primer control de imagen se programa a los 3 meses del tratamiento con estudio hepático mediante TC o RM. La elección de TC o RM se hace basados en la disponibilidad y recursos del hospital en el momento del control. El

estudio de imagen fue siempre dinámico con contraste intravenoso, bien iodixanol o bien gadolinio, según se tratase de estudios TC o RM. Se realiza siempre un protocolo de adquisición específico para el hígado obteniendo un volumen hepático en fase arterial y otro en fase portal. Dependiendo de la preferencia del radiólogo en ocasiones se obtuvieron también imágenes en fase tardía de equilibrio. En el caso de utilizar el TAC, y si en la embolización previa se empleó lipiodol, se obtiene también una adquisición basal sin contraste. En el caso de la RM además de la secuencias T1 dinámica con gadolinio se obtienen secuencias axiales eco de gradiente en fase y fase opuesta, T2 con supresión grasa y difusión. Hasta enero de 2005 los controles con TAC se realizaron con una TC helicoidal monocanal Tomoscan AV1(*Philips Medical Systems Eindhoven Holanda*) y desde entonces hasta la fecha se ha empleado un TCMD Brilliance de 64 canales (*Philips Medical Systems Eindhoven Holanda*). Respecto a los estudios con RM se utilizó una máquina Signa de 0,5 T (*General Electric Medical Systems*) hasta el año 200... y desde entonces se ha utilizado una RM Achieva de 1,5 T (*Philips Medical Systems Eindhoven Holanda*)

La valoración de la respuesta al tratamiento se ha realizado siguiendo los criterios RECIST modificados (mRECIST) y publicados en las Guías de la AASLD en 2008 y aceptados por el *National Cancer Institute* (NIH) en 2010 (tabla 7).⁵⁴

Estos criterios se basan no solo en la disminución o desaparición del volumen tumoral del CHC tratado sino fundamentalmente en el porcentaje de necrosis tumoral obtenida en cada tratamiento. Se considera necrosis o tumor no viable cuando un nódulo hipervasculoso en los estudios de imagen previos al tratamiento muestra ausencia de realce tumoral durante la fase arterial del estudio dinámico de imagen realizado después del mismo. La persistencia en el tiempo del tamaño del nódulo (es decir su no crecimiento pasados los meses o años después de la ablación) o su disminución de tamaño se consideraron también signos de respuesta completa al tratamiento.

Respuesta al tratamiento del CHC Criterios RECIST modificados
<p>RC = Desaparición completa del realce arterial en todas las lesiones diana.</p>
<p>RP = Disminución de al menos un 30% en la suma del diámetro viable (realce en fase arterial) de las lesiones diana. Se toma como referencia la suma de los diámetros de las lesiones diana originales.</p>
<p>EE = Enfermedad Estable. Cualquier caso no clasificable como RP o PE</p>
<p>PE = Incremento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de tumor viable (con realce arterial) de las lesiones diana. Se toma como referencia la suma del menor de los diámetros viables obtenido en las lesiones diana desde que se inició el tratamiento</p>

Tabla 7. Criterios mRECIST para valoración de la respuesta al tratamiento locorregional del CHC. **RC** = respuesta completa, **RP** = respuesta parcial, **EE** = enfermedad estable, **PD** = progresión de la enfermedad

3.6 Análisis bioestadístico

La supervivencia se calculó mediante el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó el test de Peto-Prentice dada su mayor potencia en escenarios de diferencias no proporcionales. En aquellos casos en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas, se procedió a cuantificar dicha diferencia mediante la estimación de modelos de regresión de Cox univariantes. En los modelos estimados se verificó el supuesto de riesgos proporcionales mediante un análisis de los residuos. Todos los análisis fueron realizados mediante el programa estadístico R.

4.- RESULTADOS

4.1 Características de los pacientes estudiados

En el período comprendido entre julio de 2001 y noviembre de 2010 se han tratado mediante embolización simultáneamente combinada con termoablación por RDF a 103 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión establecidos en este estudio. 71 hombres y 32 mujeres con una edad media de 67,4 años (rango 43 a 84 años). Todos tenían el diagnóstico confirmado de CHC en estadio precoz o intermedio. Al inicio del tratamiento 75 pacientes tenían un estadio A de la clasificación BCLC y 28 un estadio B. Ninguno tenía invasión vascular tumoral ni enfermedad extrahepática.

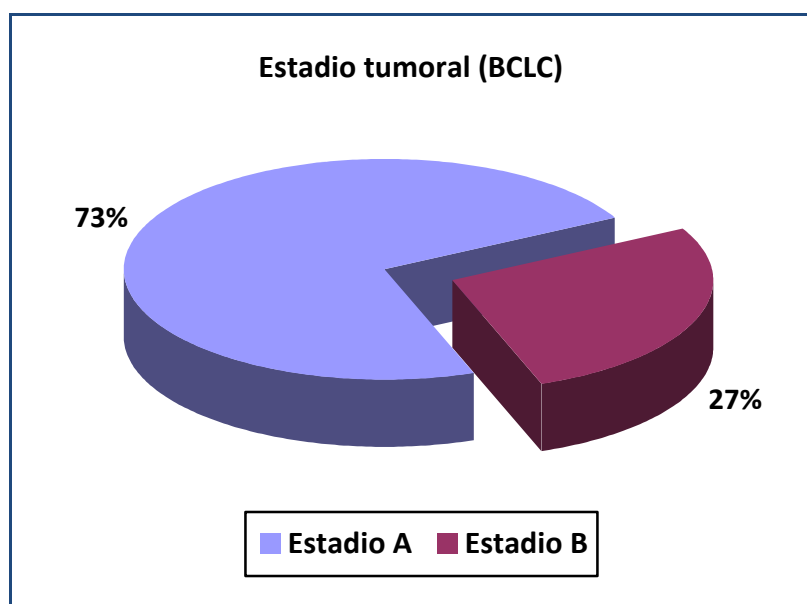


Figura 10. Distribución de los pacientes según su estadio tumoral inicial

Todos los pacientes padecían hepatopatía crónica. La infección por el VHC es la causa más frecuente y la padecen el 72,3% de los pacientes, seguida del etilismo crónico. En el 19,6% de los casos existe más de un factor etiológico. La infección por VHB+ sólo afecta al 9,7% de nuestros enfermos.

Etiología de la hepatopatía	N	%
• VHC+	62	60,2
• Etilismo	17	16,5
• VHC+ y Etilismo	7	6,8
• VHC+ y VHB+	5	4,9
• VHC+ y Porfiria	3	2,9
• VHC+ y VIH+	2	1,9
• VHB+	2	1,9
• VHB+ y VIH+	1	1,0
• VHB+ y Etilismo	1	1,0
• VHC+ y Hemocromatosis	1	1,0
• VHC+ y Porfiria y Hemocromatosis	1	1,0
• Etilismo y VHB+	1	1,0
Total	103	100,0

Todos los pacientes tienen función hepática compensada con un grado funcional hepático Child B-7 o menor. Ninguno padece ascitis en el momento de realizar el tratamiento. Dos pacientes eran portadores de TIPS realizado varios años antes de la aparición del CHC. 7 de los 103 pacientes tenían CHC previamente tratado, bien con exéresis quirúrgica, con QE o bien con ambas. 96 pacientes recibieron simultáneamente la QETA y la RDF como tratamiento inicial de su CHC.

En el momento del tratamiento el recuento plaquetario era $\geq 70\,000$ plaquetas/ml en 74 pacientes y $<$ de 70.000 plaquetas/ml en 29. El rango osciló entre 35.000 y 270.000 plaquetas/ml. El estado de coagulación, medido según el índice de Quick, era inferior al 70% en el momento de iniciar el tratamiento en 16 pacientes y era \geq al 70% en 87. Se transfundió plasma fresco inmediatamente antes de la punción hepática en aquellos

casos con índice de Quick inferior al 50% y se transfundieron plaquetas también inmediatamente antes de la punción hepática.

En el momento del diagnóstico sólo un 15,7% de los pacientes tenían niveles de AFP sérica significativamente elevados.

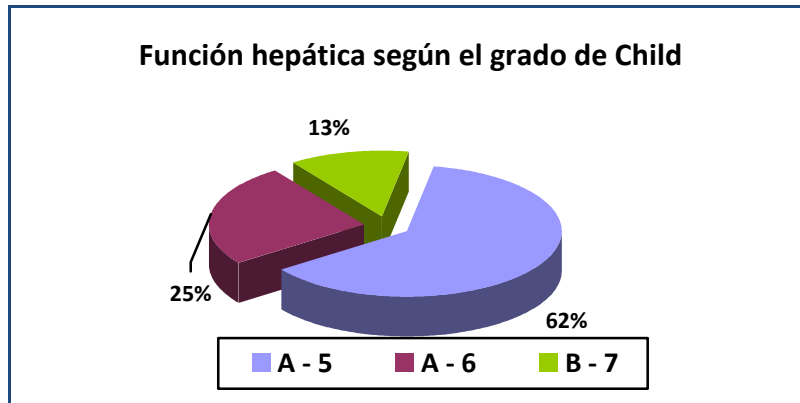


Figura 11. Distribución de pacientes según su función hepática

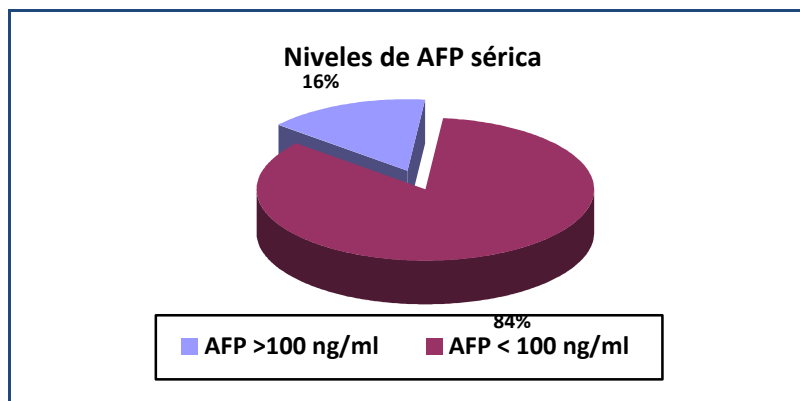


Figura 12. Distribución de pacientes según el nivel sérico de AFP

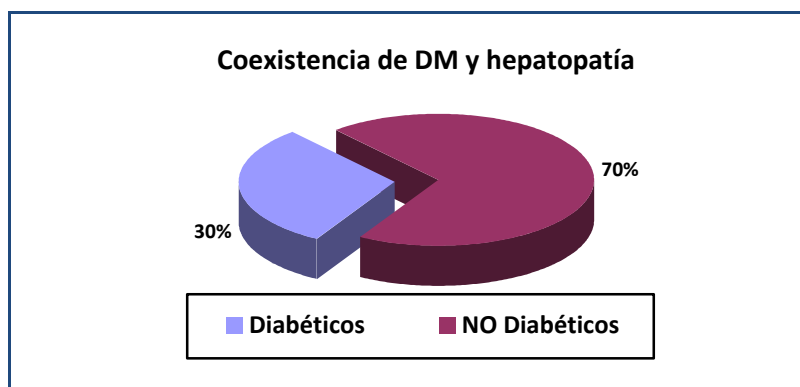


Figura 13. Pacientes con DM

22 pacientes desarrollaron durante el seguimiento o habían padecido previamente, tumores de otra naturaleza distinta al CHC. Uno desarrolló dos tumores además del CHC, un Ca renal a los 5,5 años y un Ca de recto 7 años después de tratar el CHC.

Otros tumores coexistentes *n* = 22

• Ca ⁽¹⁾ Renal*	5	
• Ca Próstata	3	
• Linfoma	3	
• Ca Colon/recto*	3	* paciente con dos tumores
• Melanoma	2	
• Ca Pulmón	1	
• Ca Vesical	1	
• Mieloma	1	
• Ca Mama	1	
• Ca Laringe	1	
• Ca Cérvix	1	
• Sd. Mielodisplásico	1	

(1) Ca = carcinoma

4.2 Características de los tumores tratados

Se trataron un total de 165 tumores con una media de 1,6 tumores por paciente (rango 1-4). 22 tumores corresponden a segundos tumores aparecidos durante el seguimiento. El tamaño medio fue de 38 mm (rango 15 – 150 mm).

Nº de nódulos tumorales por paciente	
1 nódulo	61 pacientes
2 nódulos	24 pacientes
3 nódulos	16 pacientes
4 nódulos	2 pacientes

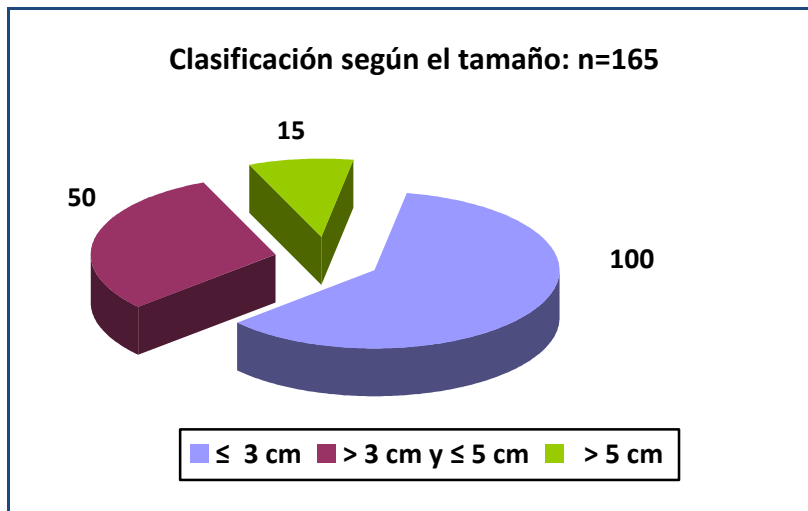


Figura 14. Clasificación de los tumores según su tamaño

En 96 de los 103 pacientes existe confirmación citohistológica del tumor, en los 7 restantes el diagnóstico se basa exclusivamente en el riguroso cumplimiento de los criterios de diagnóstico no invasivo aceptados por la AASLD.³ El diagnóstico citohistológico se realizó fundamentalmente mediante PAAF o biopsia percutánea con aguja Tru-Cut. En 4 pacientes se hizo biopsia quirúrgica y en 7 se realizó biopsia del hígado explantado. No se hizo necropsia en ningún paciente.

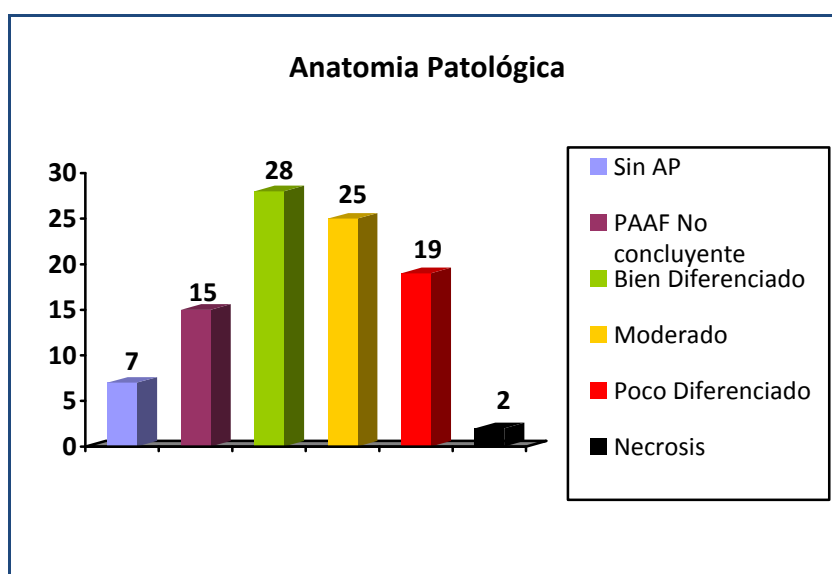


Figura 15. Clasificación de los tumores según su grado de diferenciación tumoral

66 de los 103 pacientes presentaban algún tumor de localización subcapsular (< de 1 cm respecto a la superficie hepática) y en 37 de ellos además eran de localización subdiafragmática. En 17 casos el tumor se localiza a menos de 1 cm de una rama venosa de primer o segundo orden (portal, suprahepática o vena cava inferior).

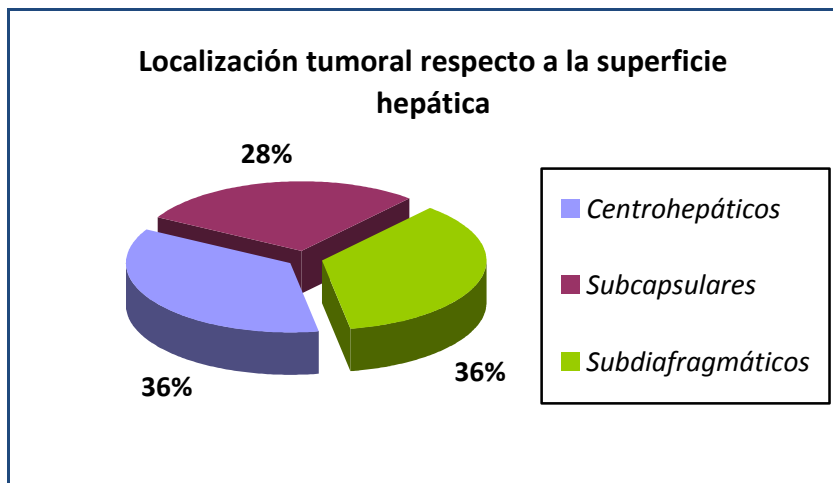


Figura 16. Clasificación de los tumores según su relación con la cápsula hepática

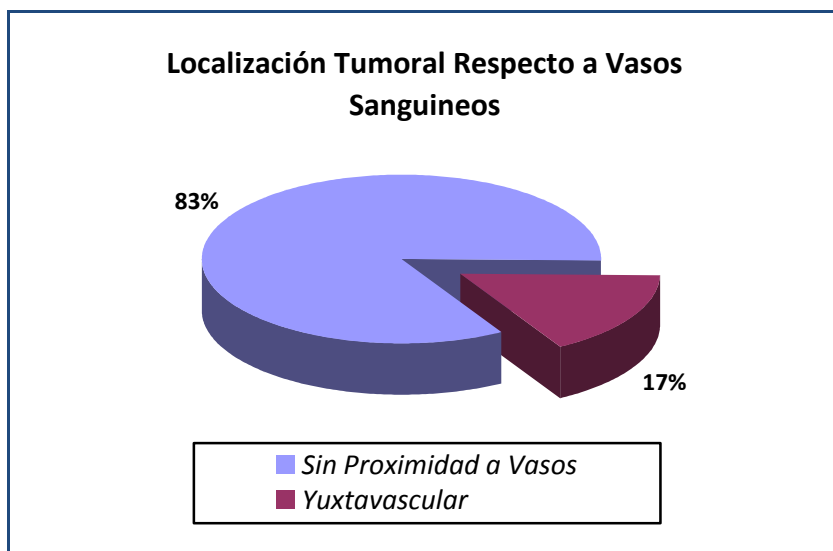


Figura 17. Clasificación de los tumores según su relación con los grandes vasos intrahepáticos

El lipiodol se utilizó de manera rutinaria como sustancia embolizante, bien de forma aislada o bien emulsionado con adriamicina. La captación de lipiodol por parte del tumor se ha clasificado en 3 categorías atendiendo a la intensidad del depósito de dicha sustancia dentro del nódulo tumoral. Un 70% de los tumores mostraron captación intensa del lipiodol.

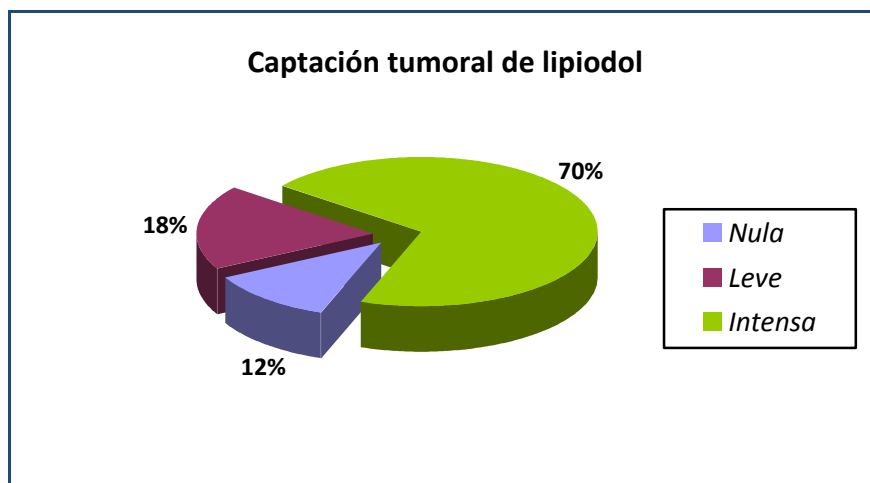


Figura 18. Clasificación de los tumores según su avidéz por el lipiodol

4.3 Características de las ablaciones tumorales.

Todas las ablaciones se realizaron en el mismo momento que se estaba haciendo la embolización del tumor. Se realizaron en total 133 sesiones de RDF con una media de 1,29 sesiones por paciente. El número de ablaciones que se realizaron con el mismo electrodo para un tumor determinado estuvo condicionado por el tamaño del tumor y del electrodo y osciló entre una y 7 ablaciones por sesión de RDF.

nº de sesiones de RDF por paciente	
1 sesión	76 pacientes
2 sesiones	24 pacientes
3 sesiones	3 pacientes

Se utilizaron electrodos expansibles y electrodos rectos refrigerados. El tamaño de la punta activa de los electrodos empleados varió entre 2 y 5 cm y se eligió en función del tamaño del nódulo diana. La medida más habitual fue 3 cm.

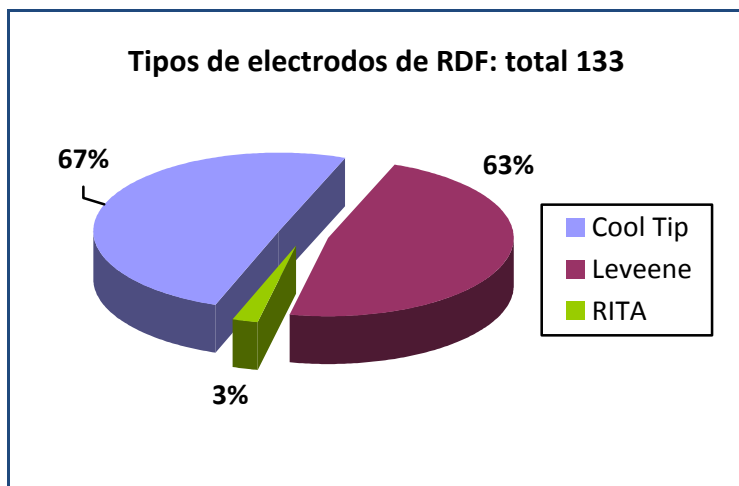


Figura 19. Tipos y frecuencia de electrodos de RDF utilizados

4.4 Características de las embolizaciones tumorales

Se realizaron un total de 202 embolizaciones tumorales de las cuales 81 fueron embolizaciones simples sin fármaco citostático asociado y utilizando solamente lipiodol y 121 fueron QETA.

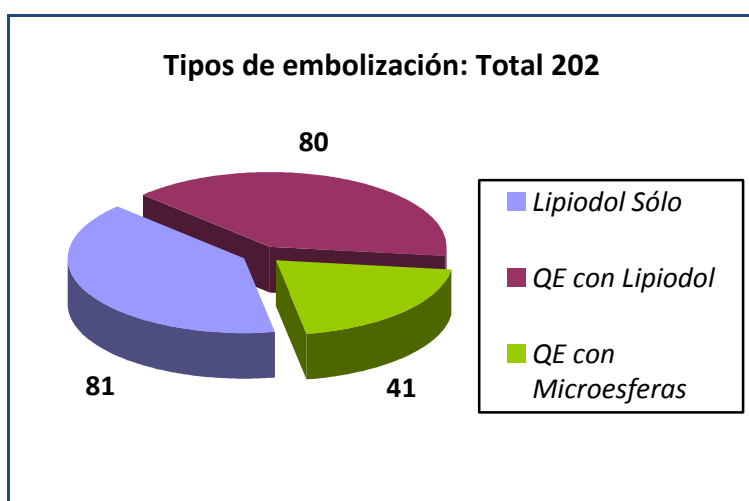


Figura 20. Distribución de las embolizaciones y quimioembolizaciones (QE) realizadas.

nº de sesiones de QETA por paciente	
0 sesiones	33 pacientes
1 sesión	48 pacientes
2 sesiones	12 pacientes
3 sesiones	6 pacientes
4 sesiones	1 paciente
5 sesiones	1 paciente
6 sesiones	2 pacientes

4.5 Complicaciones

Hubo un 6,9 % de complicaciones (4,9 % complicaciones mayores) y una mortalidad del 1%.

De un total de 202 tratamientos realizados a los 103 pacientes de la serie analizada hubo 4 complicaciones menores, 10 complicaciones mayores y dos éxitos atribuibles al tratamiento.

Listado de las complicaciones:

- Menores:

Paciente nº 27	Neumotórax
Paciente nº 30	Quemadura en muslo
Paciente nº 39	Neumotórax
Paciente nº 63	Trombosis asintomática de la arteria hepática

- Mayores:

Paciente nº 8	Edema agudo de pulmón por la QE
Paciente nº 15	Hemobilia y hematoma subcapsular hepático
Paciente nº 24	Absceso hepático
Paciente nº 27	Epistaxis (por intubación anestésica)
Paciente nº 33	Edema agudo de pulmón y HDA
Paciente nº 47	Reingreso por dolor y fiebre

Paciente nº 48	Reingreso por dolor, ascitis y peritonitis bacteriana
Paciente nº 56	Reingreso por fiebre persistente
Paciente nº 62	Reingreso por derrame y neumotórax sintomático
Paciente nº 77	Reingreso por dolor intenso

Exitus atribuibles al tratamiento

Paciente nº 60	Perforación de colon. Exitus a los 19 días
Paciente nº 91	Hemoperitoneo. Exitus a los 7 días

4.6 Seguimiento

Existe seguimiento completo de 99 de los 103 pacientes. El paciente nº 28 se perdió para el seguimiento a los 21 meses encontrándose en respuesta completa. El paciente nº 36 no tiene ningún seguimiento. El paciente nº 44 se perdió para el seguimiento al mes y se encontraba con respuesta parcial. El paciente nº 76 se perdió para el seguimiento a los dos meses encontrándose en respuesta completa. Los 99 pacientes restantes tienen el seguimiento completo hasta el cierre de este estudio el 30 de noviembre de 2010 o hasta su fallecimiento.

Tiempo de seguimiento n = 99	
Media	29,15 meses
Mediana	24,00 meses
Mínimo	1 mes
Máximo	110 meses

4.7 Exito técnico

El éxito técnico, definido como la completa realización del tratamiento de acuerdo con el protocolo previamente establecido, se consiguió en el 100% de las ablaciones con RDF y en todas embolizaciones salvo, en una en la que la trombosis no deseada de la arteria hepática secundaria a la manipulación impidió finalizar la QETA.

4.8 Respuesta local al tratamiento combinado

El análisis de la respuesta inicial mediante la realización de una TC o RM con contraste en las 12 primeras semanas postratamiento pudo realizarse en 101 de los 103 pacientes. La tasa global de respuesta local completa fue del 84,4% consiguiéndose de forma inicial en el 81% de los pacientes.

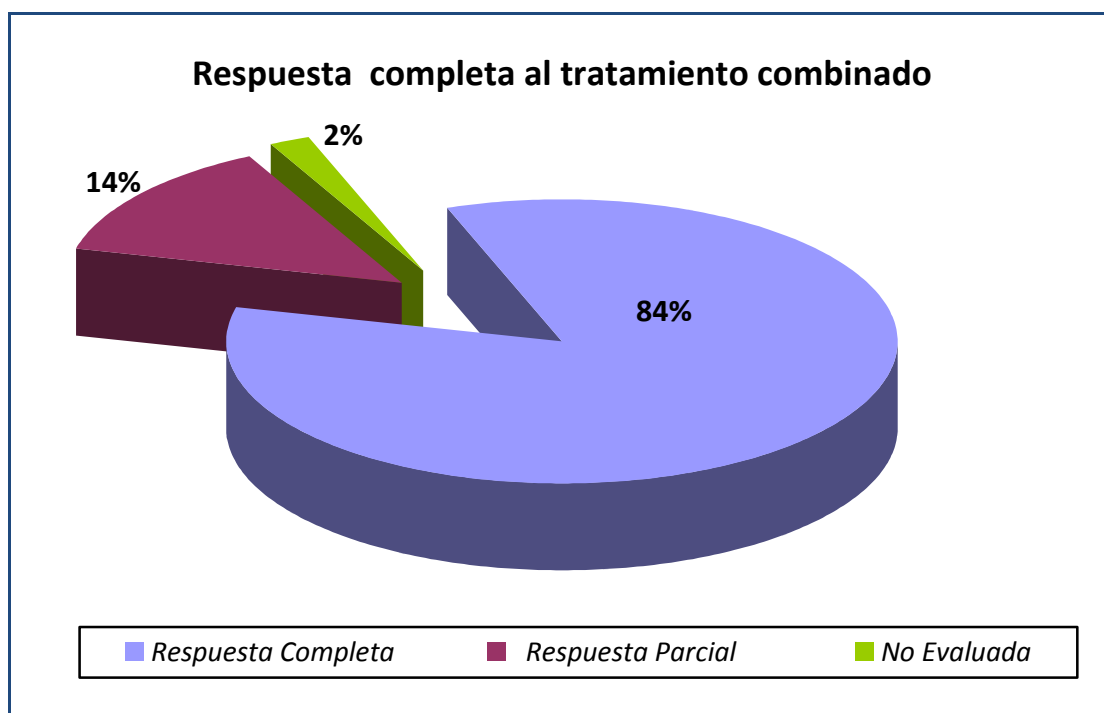


Figura 21. Porcentaje de pacientes con respuesta completa y respuesta parcial.

Respuesta local completa según el tamaño tumoral	
Tumores \leq 3 cm	100,0%
Tumores > 3 cm y \leq 5 cm (40/48)	83,3%
Tumores > 5 cm (6/13)	46.1%

Mediante el test de asociación de Fisher y la prueba de la t de Student se analizaron 6 variables tumorales y su relación con la respuesta al tratamiento:

Respuesta local: Variables	Categoría	Valor p< 0,05
Localización del tumor	Yuxtavascul ar SI / NO	0,0021
Localización subcapsular	Subcapsular / Centrohepático	0,4335
Niveles séricos de AFP	≤ 100 ng/ml / >100 ng/ml	0,1247
Captación de lipiodol	NO / Leve / Intensa	0,3066
Estadio tumoral	BCLC A / B	0,0001
Tamaño tumoral	≤ 30mm / > 30mm / > 50mm	0,0001

Tabla 8: variables con influencia potencial sobre la respuesta local y la significación estadística obtenida

8 pacientes fueron trasplantados existiendo anatomía patológica (AP) del explante de todos (Tabla 9).

Paciente	Respuesta (*)	Tumores tratados	AP del explante
Paciente nº 2	Completa	26 y 18 mm	Necrosis completa
Paciente nº 11	Completa	41 mm	Necrosis completa
Paciente nº 25	Completa	15 y 15 mm	Tumor viable
Paciente nº 26	Completa	20 y 30 mm	Necrosis completa
Paciente nº 31	Completa	22 mm	Necrosis completa
Paciente nº 63	Parcial	43 y 27 mm	Tumor viable
Paciente nº 65	Completa	29 mm	Necrosis completa
Paciente nº 78	Parcial	38 -12 y 9 mm	Necrosis del 95%

Tabla 9: Correlación entre la respuesta según métodos de imagen y la AP del explante.

(*) Respuesta según técnicas de imagen, TC o RM con contraste.

Situación de la enfermedad tumoral en el momento del exitus n = 51	
Progresión	25
Respuesta Completa	20
Enfermedad Estable	2
No evaluada*	4

*Un paciente rechazó el seguimiento, otro falleció por complicación del tratamiento, sin poder evaluar la respuesta, y dos fallecieron por complicaciones del trasplante hepático.

4.9 Progresión local del tumor

En 3 de los 99 pacientes con seguimiento se detectó tumor viable en el mismo nódulo que previamente había sido tratado.

Tabla10: Características de los 3 pacientes con progresión local

<i>Paciente</i>	<i>Tamaño TM</i>	<i>Localización</i>	<i>meses</i>
Paciente nº 22	46 mm	Adyacente a vena porta izda.	8 meses
Paciente nº 24	50 mm	Centrohepático	31 meses
Paciente nº 102*	30 mm	Subdiafragmático	16 meses

*El paciente nº 102 tuvo simultáneamente recidiva local y recidiva multinodular a distancia

La tasa de progresión local del tumor en nuestra serie es del 1%, 3% y 3% al año, 3 años y 5 años, respectivamente.

4.10 Análisis de la recidiva tumoral

De los 87 pacientes con RC 35 sufrieron una recidiva a lo largo del seguimiento y 50 no tuvieron recidiva a la finalización del seguimiento. El tiempo medio para aparición de recidiva fue de 22,14 meses, con un rango entre 5 y 59 meses.

- Progresión local del tumor: 3,03 %
- Recidiva tumoral : 40,22 %

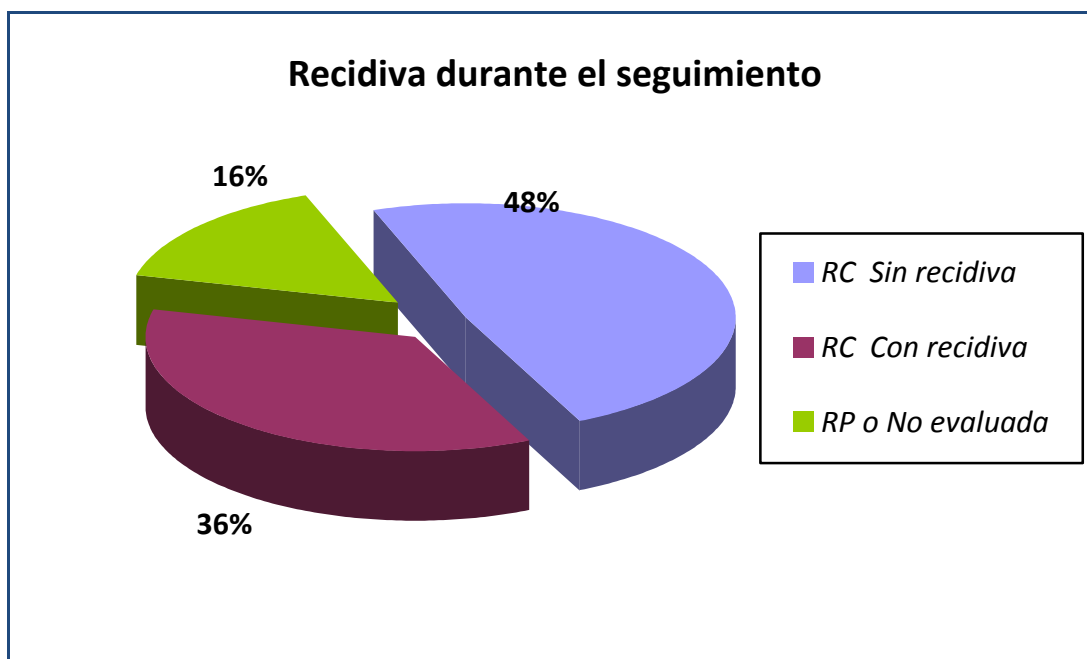


Figura 22. Porcentaje de pacientes con recidiva durante el seguimiento. RC=respuesta completa. RP= respuesta parcial

Tipo de recidiva tumoral n = 35	
Multinodular	19
2º nódulo	11
Invasión vascular*	4
Metástasis a distancia	2

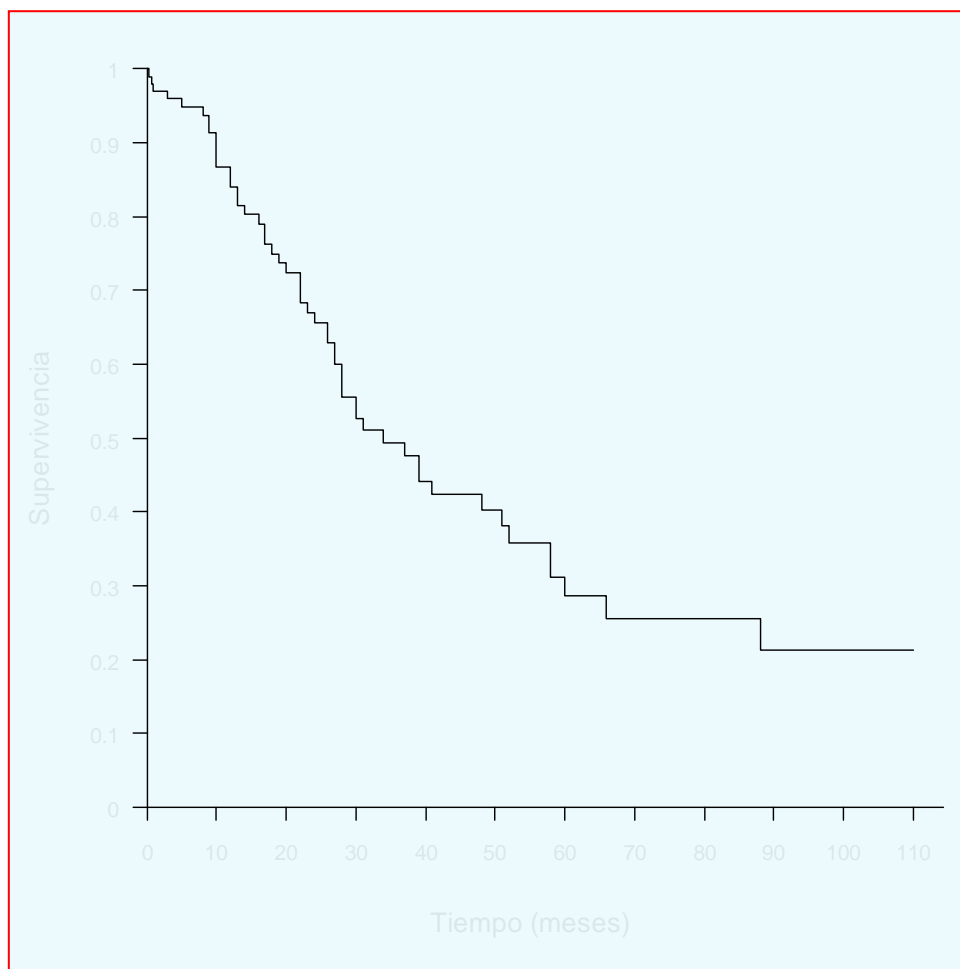
(*)Invasión vascular y multinodular simultáneamente

4.11 Supervivencia global

De los 103 pacientes, hay cuatro cuyo seguimiento no se ha completado y no son incluidos en los análisis de supervivencia.

De los 99 pacientes, 51 han fallecido durante su seguimiento y 48 permanecen vivos al finalizar el seguimiento. La mediana del tiempo de supervivencia es 34 meses.

Figura 23. Curva de supervivencia global(*) según el método de Kaplan-Meier



(*) Ningún paciente de la serie ha sido censurado

Supervivencia Global	
Al 1 año	84,1%
A los 2 años	65,7%
A los 3 años	49,3%
A los 5 años	28,7%
A los 7 años	22%

Tabla 11: Variables del paciente y del tumor con potencial influencia sobre la supervivencia global y su significación estadística en la serie

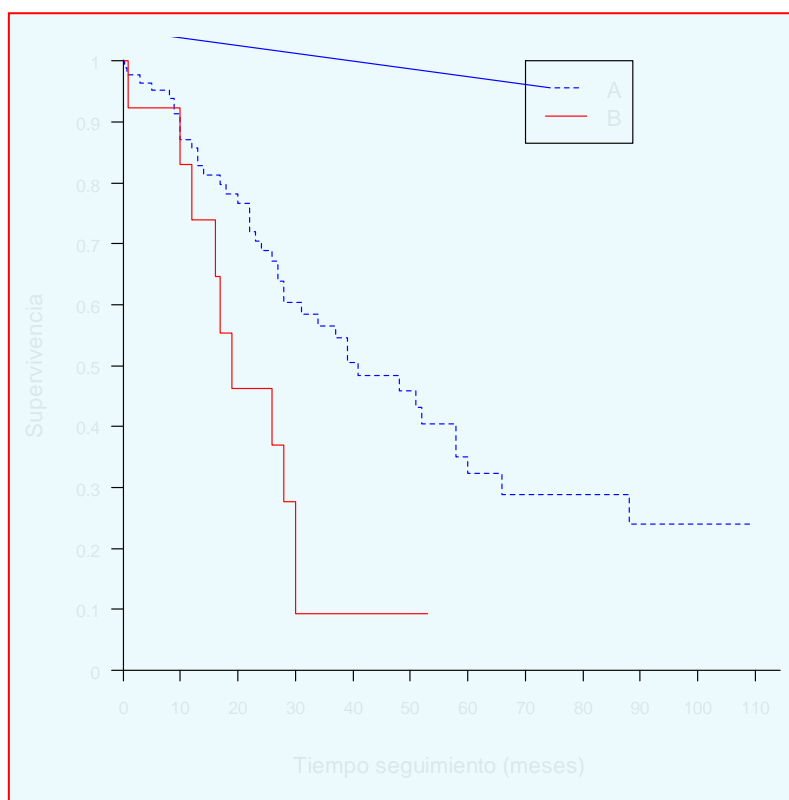
Variable	Categoría	Valor $p < 0,05^{(*)}$
Sexo	Mujer / Hombre	0,8711
Etiología	No Virus C / Virus C	0,9582
Niveles séricos de AFP	≤ 100 ng/ml / >100 ng/ml	0,5687
DM	SI / NO	0,8743
Estadio	BCLC A / B	0,9136
Grado de Child	Child A / Child B	0,0123
nº de nódulos	nº nódulos 1 / 2 / > 2	0,3146
Tamaño tumoral	≤ 30 mm / 30-50 mm / >50 mm	0,2472
Tamaño tumoral	≤ 30 mm / >30 mm	0,2623
Tamaño tumoral	≤ 50 mm / >50 mm	0,4803
Localización subcapsular	Subcapsular / centrohepático	0,6928
Localización yuxtavascular	Yuxtavascular SI / NO	0,5743
Respuesta inicial	Completa / Parcial	0,8786
Recidiva en el seguimiento	No Recidiva / Recidiva	0,8513
Captación de lipiodol	Leve o nula / intensa	0,2488
nº sesiones de RDF	Una / > 1	0,3323
Embolizaciones con lipiodol	Una / Dos / Tres	0,4906
Diferenciación celular	Si, moderada, no	0,0079

^(*)Test de Wilcoxon

Causa del exitus	n = 51
Progresión tumoral	22
Complicaciones de la cirrosis	15
Otras causas no relacionadas	10
Complicación del tratamiento	2
Complicaciones del trasplante	2

Situación final de los pacientes vivos	n = 48
Vivo y en RC	31
Vivo y con progresión tumoral	9
Vivo y trasplantado	6
Vivo con enfermedad tumoral estable	2

Figura 24. Curvas de supervivencia global según el grado de Child- Pugh



Test de igualdad de curvas (test de Wilcoxon): Valor $p = 0,0123$

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas, por lo que la función hepática medida según la escala de Child-Pugh afecta a la mortalidad global de los pacientes con hepatocarcinoma.

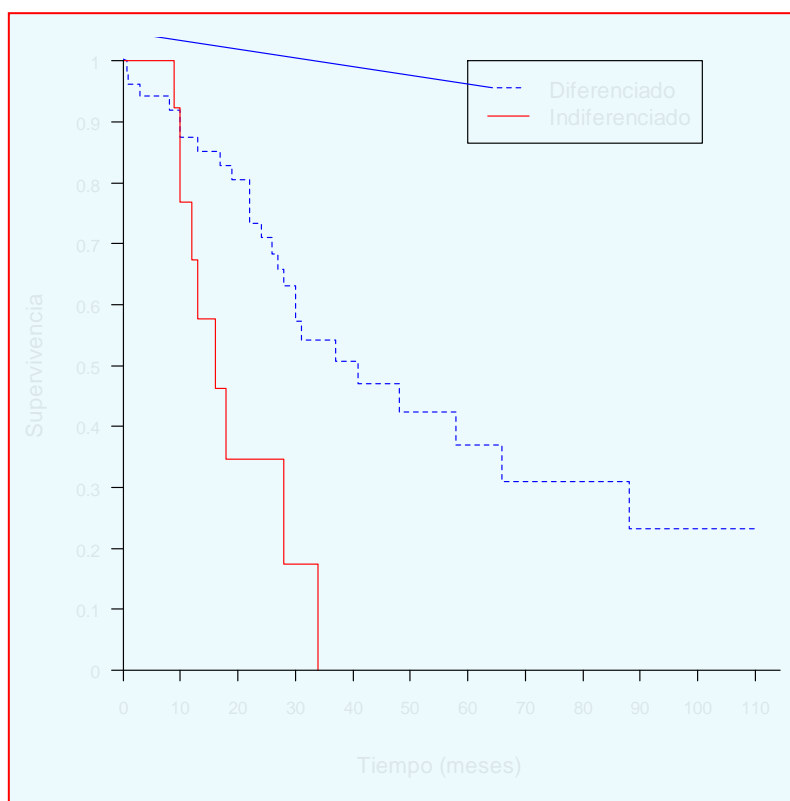
REGRESIÓN de COX según el GRADO CHILD

	Haz. ratio	Error std.	[Int. Conf. 95%]	Valor p
B vs A	2,630	0,952	1,293 5,348	0,0076

test de riesgos proporcionales: Valor $p = 0.635$

En cualquier instante durante todo el período de seguimiento los pacientes Child B tienen 2.63 veces más riesgo de morir que los Child A.

Figura 25. Curvas de supervivencia global según el grado de diferenciación histológica del tumor



Test de igualdad de curvas (test de Wilcoxon): Valor p = 0,0042

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas, por lo que la diferenciación histológica del tumor afecta a la mortalidad global de los pacientes con hepatocarcinoma.

REGRESIÓN de COX según el GRADO de DIFERENCIACIÓN TUMORAL

	Haz. ratio	Error std.	[Int. Conf. 95%]	Valor p
Indiferenciado	3,431	1,463	1,487 7,915	0,0038

test de riesgos proporcionales: Valor p = 0,409

En todo el período de seguimiento los pacientes CHC indiferenciado tienen 3,4 veces más riesgo de morir que los que tienen un CHC bien diferenciado.

4.12 Supervivencia específica del CHC

23 de los 51 pacientes fallecidos lo hicieron por progresión de su CHC.

Figura 26. Curva de supervivencia específica(*) del CHC según Kaplan-Meier



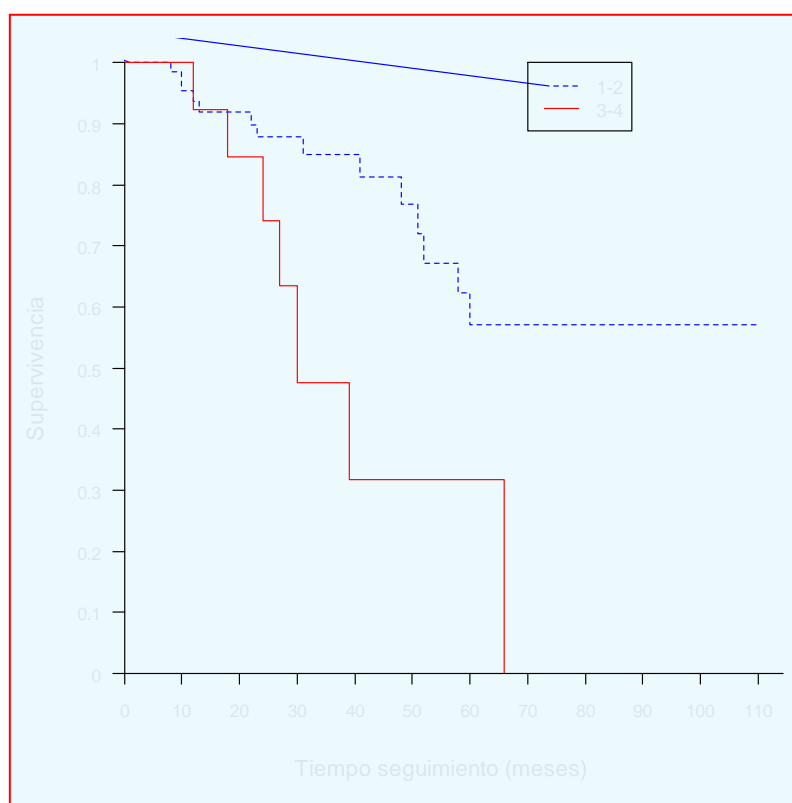
(*) Se censuran todos los fallecimientos no causados por el tumor

Supervivencia específica de CHC	
Al 1 año	93,4%
A los 2 años	85,2%
A los 3 años	78,7%
A los 5 años	55,2%

Tabla 12: Variables del paciente y del tumor con potencial influencia sobre la supervivencia específica del CHC y su significación estadística.

Variable	Categoría	Valor $p < 0,05^{(*)}$
Sexo	Mujer / Hombre	0,5971
Etiología	No Virus C / Virus C	0,0545
Niveles séricos de AFP	≤ 100 ng/ml / >100 ng/ml	0,9301
DM	SI / NO	0,5246
Estadio	BCLC A / B	0,7758
Grado de Child	Child A / Child B	0,3889
nº de nódulos	nº nódulos 1 / 2 / > 2	0,0433
nº de nódulos	1-2 nódulos / 3-4 nódulos	0,0135
Tamaño tumoral	≤ 30 mm / 30-50 mm / >50 mm	0,1432
Tamaño tumoral	≤ 30 mm / >30 mm	0,1436
Tamaño tumoral	≤ 50 mm / >50 mm	0,4303
Localización subcapsular	Subcapsular / Centrohepático	0,6961
Localización yuxtavascular	Yuxtavascular SI / NO	0,2857
Respuesta inicial	Completa / Parcial	0,3516
Recidiva en el seguimiento	No Recidiva / recidiva	0,0004
Captación de lipiodol	Leve o nula / intensa	0,1568
nº Sesiones de RDF	Una / > 1	0,2032
Embolizaciones con lipiodol	Una / Dos / Tres	0,6499
Diferenciación celular	Si, moderada, no	0,0097

^(*)Test de Wilcoxon

Figura 27. Curvas de supervivencia específica del CHC según el nº de nódulos

Test de igualdad de curvas (test Peto-Prentice): Valor p = 0,0135

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas, por lo que el número de nódulos afecta a la mortalidad por hepatocarcinoma.

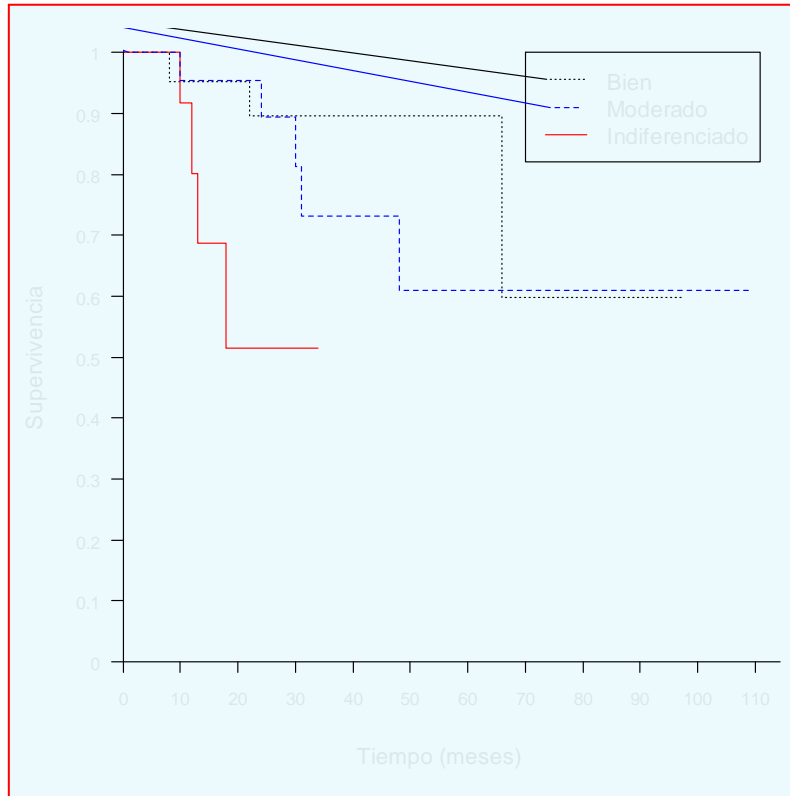
REGRESIÓN de COX según el NÚMERO de NODULOS

	Haz. ratio	Error std.	[Int. Conf. 95%]	Valor p
3 – 4 nódulos	3,350	1,549	1,319 8,512	0,0110

test de riesgos proporcionales: Valor p = 0,402

El grupo de pacientes con 3 o 4 nódulos tienen peor supervivencia que el grupo de pacientes con 1 o 2 nódulos. Los pacientes que fallecen por CHC y tienen 3 o 4 nódulos tienen un riesgo de morir 3,4 veces superior al de los pacientes con 1 o 2 nódulos.

Figura 28. Curvas de supervivencia específica del CHC según la diferenciación histológica del tumor



Test de igualdad de curvas (test Peto-Prentice): Valor $p = 0,0097$

Al igual que para la supervivencia global, existe una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas, por lo que la diferenciación histológica del tumor también afecta, y con mayor fuerza, a la mortalidad específica de los pacientes con hepatocarcinoma.

REGRESIÓN de COX según el GRADO de DIFERENCIACIÓN TUMORAL

	Haz. ratio	Error std.	[Int. Conf. 95%]	Valor p
Indiferenciado	4,992	3,421	1,303 19,126	0,0190

test de riesgos proporcionales: Valor $p = 0,930$

5.- DISCUSION

DISCUSION

La quimioterapia convencional y en general los distintos tratamientos sistémicos se han demostrado ineficaces en el CHC. Solamente desde 2008 existe una droga de uso sistémico con eficacia probada para prolongar ligeramente la esperanza de vida en aquellos pacientes que se encuentran en las fases más avanzadas e irreversibles de la enfermedad.⁵²

La posibilidad de realizar cirugía en el caso del CHC está condicionada por la hepatopatía y la hipertensión portal que padecen este tipo de pacientes. Sólo un 15 a 20 % de los pacientes con CHC serán los que se pueden beneficiar de la exéresis quirúrgica del tumor. La BCLC no recomienda intervenir tumores mayores de 5 cm, sin embargo si la función hepática esta conservada y la situación clínica del paciente lo permite la mayoría de los grupos quirúrgicos no consideran el tamaño como una limitación definitiva para la cirugía (Fig. 29).⁴³

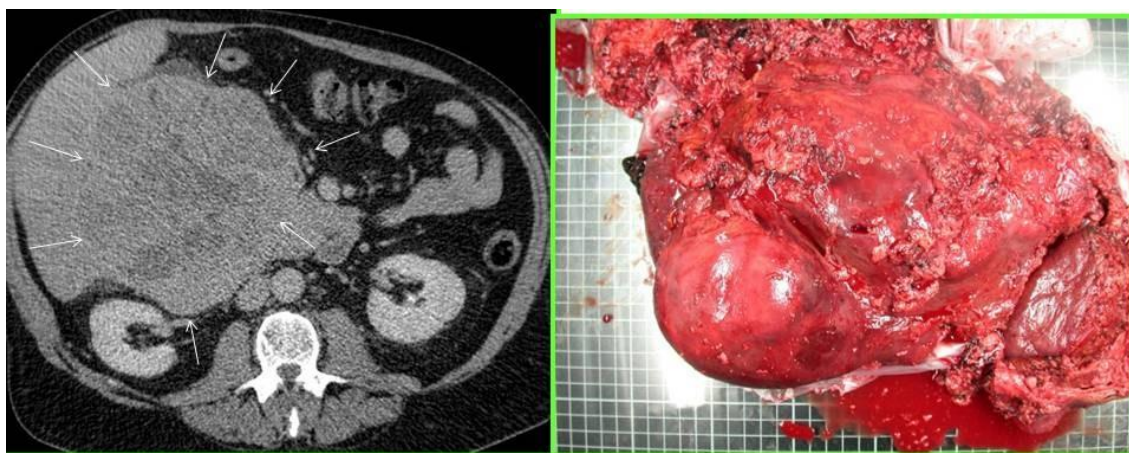


Figura 29. CHC de 14 cm (flechas) intervenido en la Fundación Jiménez Díaz

Ante estas circunstancias, los tratamientos locorreionales basados en distintas formas de ablación tumoral son los que en la actualidad se aplican con mayor frecuencia durante los estadios precoz e intermedio de la enfermedad. En los países occidentales la indicación y tipo de tratamiento aplicable a cada paciente con CHC se basa en el algoritmo de clasificación, tratamiento y pronóstico establecido por el sistema BCLC (Fig. 30).¹³

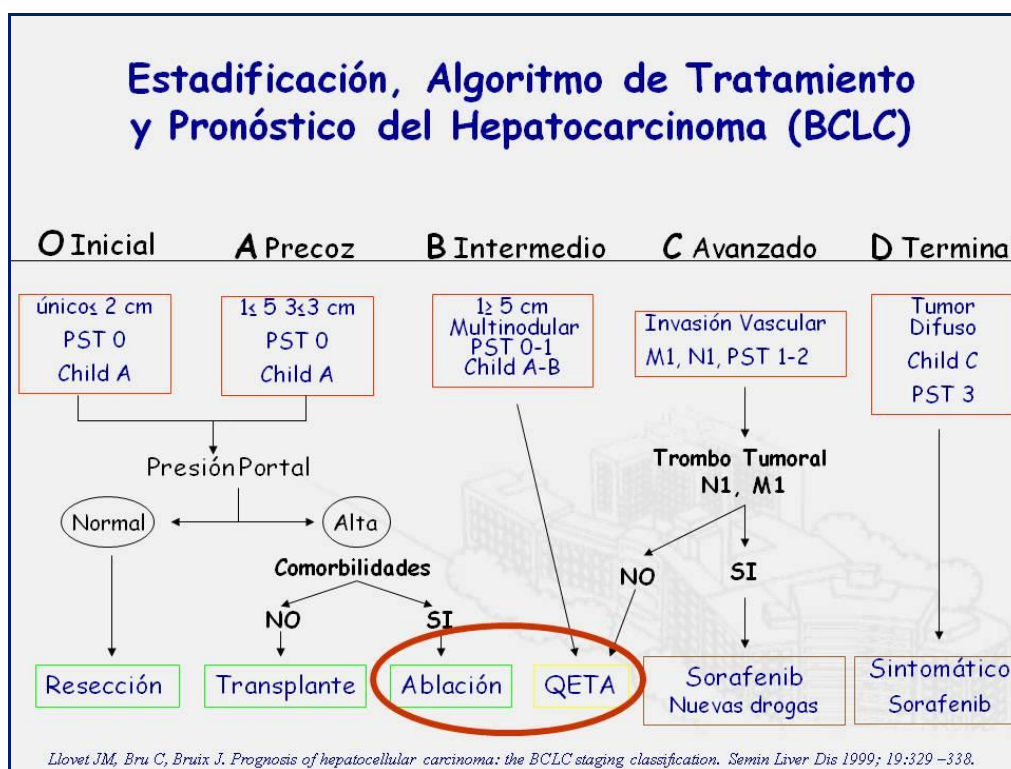


Figura 30. Posición de la QETA y la RDF en el sistema de estadificación BCLC

Sin embargo, como sus propios autores reconocen, este sistema es rígido en el sentido de indicar un único tratamiento posible para cada estadio tumoral descartando la posibilidad de tratamientos adyuvantes o de terapias combinadas o multimodalidad que son la norma en el caso de otros tratamientos oncológicos.⁵⁸ Según la BCLC, la RDF es una terapia radical en el caso de tumores en estadio precoz (únicos < 3 cm). La QETA es un tratamiento de carácter paliativo y está indicada en tumores multinodulares en estadio intermedio.

Independientemente de la indicación formal, se sabe que la RDF no está contraindicada en el caso de tumores mayores de 3 cm o multinodulares y también se sabe que la QETA no está contraindicada en el caso de tumores en estadio precoz. Por otra, parte hay evidencia científica suficiente que demuestra el efecto sinérgico que estas dos terapias tienen entre sí. La necrosis completa e inicial del CHC es un factor predictivo positivo de supervivencia.^{56,57,59,60} También se ha demostrado que el control local del tumor es un factor pronóstico que mejora la supervivencia de los pacientes con CHC tratados

A principios de los años 2000 la predictibilidad y la eficacia clínica demostrada de la RDF desbancó a la etanolización como técnica ablativa. Actualmente, existen diversos estudios randomizados y metaanálisis que confirman un beneficio de la RDF, tanto en términos de supervivencia como de control local del tumor cuando se la compara con la etanolización.^{42,63,64}

Hoy la RDF está consolidada como la técnica ablativa de elección para el CHC. Su indicación formal son los CHC en estadio precoz de la clasificación BCLC y cuyo tamaño no supere los 3 cm.⁶⁵ En este grupo de pacientes se ha demostrado que la RDF es equivalente a la cirugía de resección y por tanto es considerada como un tratamiento radical curativo.⁴³ Tiene la ventaja frente a la cirugía de causar una menor morbimortalidad y la desventaja de no poder confirmar histológicamente los resultados terapéuticos, que solo serán confirmados durante el seguimiento ulterior del paciente. La RDF tiene efectos claramente demostrados en cuanto al control local del tumor, pero no ha sido hasta los últimos años en los que además el tratamiento con RDF ha demostrado un efecto positivo sobre la supervivencia global de los enfermos con CHC en estadio precoz.^{42,63,66}

Independientemente que, al igual que en la cirugía, la RDF es operador dependiente existen una serie de limitaciones ampliamente estudiadas que disminuyen la eficacia de la técnica (tabla 13).

Tabla 13: Limitaciones de la Radiofrecuencia

LIMITACIONES de la RDF
1. <i>Tamaño del tumor (> 3 cm)</i>
2. <i>Vascularización yuxtatumoral</i>
3. <i>Nódulos satélites</i>
4. <i>Variabilidad en conductividad eléctrica y térmica</i>
5. <i>Localización tumoral, acceso/riesgo</i>
6. <i>Patrón de crecimiento nodular/infiltrante</i>
7. <i>Sólo trata lo que ve</i>

El tamaño tumoral es el principal límite que condiciona los resultados clínicos de la RDF. Hay numerosos estudios, y así lo corroboran las últimas guías de tratamiento, donde se demuestra que para nódulos mayores de 3 cm la RDF no puede garantizar una destrucción completa de todo el tejido tumoral^{41,44,67}. La RDF sí que se puede aplicar con seguridad en tumores mayores de 3 cm y de hecho es práctica habitual; sin embargo, en estos casos se debe considerar a la RDF como un tratamiento paliativo y no radical curativo.

La segunda limitación importante es la presencia de vasos sanguíneos gruesos que irrigan o contactan con el tumor. Al ser una técnica ablativa basada en el calor, el flujo de los vasos sanguíneos del tumor o que contactan con él, disipa el calor y enfría el tejido permitiendo que algunas células tumorales sobrevivan a la ablación. Se ha demostrado que vasos sanguíneos con un calibre de 3 mm ya disipan el calor suficiente como para mantener una temperatura tisular subletal y limitar localmente el área de termocoagulación siendo responsables de la persistencia de tumor viable (Fig. 32).^{68,69}



Figura 32.
Hepatocarcinoma en contacto directo con la vena cava Inferior

Los nódulos satélites rodeando al nódulo tumoral principal son muy frecuentes en el CHC y aumentan en frecuencia y número conforme aumenta el tamaño del nódulo principal. Son micronódulos subcentimétricos, no detectables por TC o RM, que se sitúan a 1 cm de la cápsula del nódulo original. En el caso de realizarse ablación van a quedar fuera de la influencia de ésta y pueden ser fuente potencial de recidiva posterior.⁷⁰

La invasión microvascular es otro de los factores que pueden disminuir la eficacia de la RDF. Este fenómeno se detecta hasta en el 25% de los CHC analizados en explantes hepáticos.

La localización del tumor también condiciona la aplicabilidad de la RDF. El mismo efecto térmico que destruye el tumor también puede lesionar las estructuras que contacten con el mismo. Hasta el 9% de los CHC se sitúan en localizaciones de riesgo que contraindican o hacen desaconsejable el uso de esta terapia. Se debe evitar siempre su aplicación si el tumor contacta con el colon o con la vía biliar principal. El contacto con la vesícula biliar, el estómago, la cúpula diafragmática y en general la cápsula hepática debe valorarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.⁷¹

El efecto horno es un fenómeno que ocurre sólo en el hígado cirrótico; se debe a que el tejido fibroso que rodea al tumor actúa como aislante del calor consiguiendo que el efecto térmico de la RDF sea más intenso y homogéneo dentro del nódulo tumoral. Esto explica porqué con frecuencia la ablación se ciñe de manera muy precisa al CHC respetando el tejido adyacente. En principio este fenómeno es beneficioso para conseguir un efecto tumoricida más homogéneo e intenso en el caso de los hígados cirróticos pero también esta variabilidad en la conductividad térmica tisular va a ocasionar un importante salto de temperatura entre el centro y la periferia del tumor dando lugar a zonas periféricas de calentamiento subletal. El efecto horno sirve pues para potenciar el efecto térmico sobre el nódulo principal pero a su vez protege a los nódulos satélites del calor (Fig. 33).⁷²

La RDF es una terapia local, por lo tanto es útil en tumores encapsulados o bien delimitados. Cuando el CHC tiene un patrón de crecimiento infiltrante la RDF no podrá aplicarse con fines curativos.

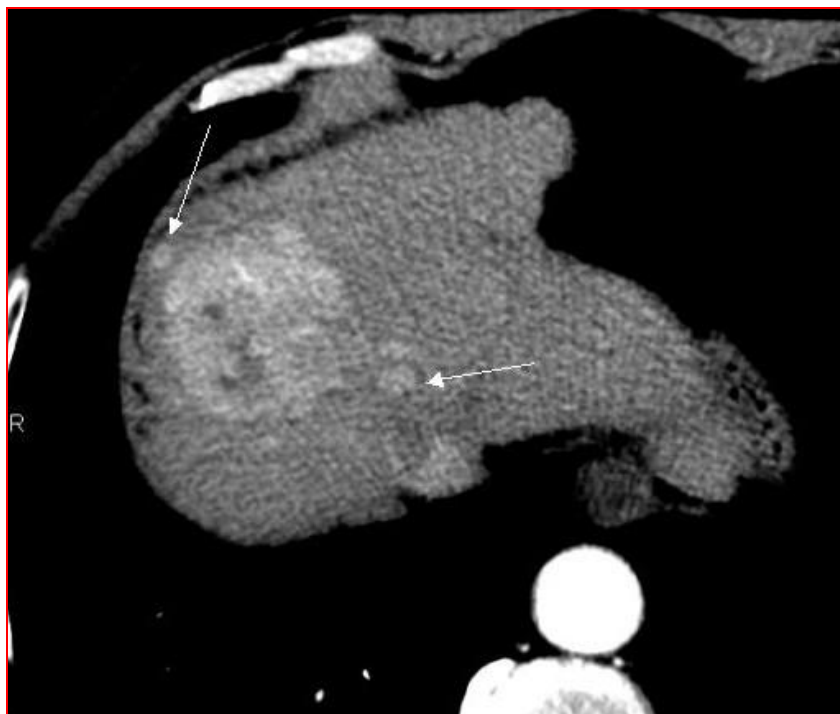


Figura 33.
*Hepatocarcinoma
en cúpula hepática
con dos nódulos
satélites (flechas)*

Indicaciones y limitaciones de la QETA hepática

La QETA es un tratamiento consolidado con beneficio sobre la supervivencia en los pacientes con CHC.⁴⁶⁻⁴⁸ A diferencia de la RDF la QETA es un tratamiento regional en el que se administra quimioterapia transarterial en el mismo segmento o lóbulo hepático en el que se localiza el nódulo tumoral. Se la considera como tratamiento paliativo y su indicación formal es el CHC no resecable quirúrgicamente y en estadio intermedio de la clasificación BCLC.

Sin embargo, es un tratamiento que no está contraindicado en la enfermedad precoz pero que no se aplica de manera estándar en este estadio por tener una eficacia menor que la RDF. La QETA puede llegar a conseguir respuestas completas pero al contrario de la RDF no es previsible el grado de necrosis que vamos a conseguir en cada sesión de tratamiento. Esta imprevisibilidad es una de sus principales desventajas. La QETA tampoco está contraindicada en la enfermedad avanzada y en tumores muy extensos siempre y cuando la función hepática esté compensada. Por estos motivos la QETA tiene otras indicaciones secundarias que son el tratamiento adyuvante o combinado con otras terapias locorregionales o sistémicas, como paso previo al trasplante hepático y en el caso de CHC sintomáticos, especialmente si han sangrado espontáneamente.

Los resultados de la QETA están condicionados de manera decisiva por la anatomía vascular del hígado, el grado de hipervascularización arterial que exista dentro del parénquima tumoral y por la localización del tumor. Tanto si se utiliza adriamicina vehiculada en lipiodol como si se vehicula en microesferas la captación intratumoral de droga citotóxica será más intensa cuanto más vascularizado y más accesible al microcatéter sea el nódulo tumoral.

Otro inconveniente importante de la QETA es la falta de estandarización de la técnica. La QETA en realidad engloba un grupo de terapias similares pero con múltiples variantes en las que no está demostrado qué droga o combinación de drogas es más útil ni tampoco sus dosis óptimas, no se ha estandarizado cuánto lipiodol o en qué proporción hay que utilizarlo, no está tampoco definido el grado de selectividad y el tipo de catéter que hay que utilizar, se discute si es mejor embolizar hasta la estasis arterial completa o si permitir que persista parte de la vascularización tumoral, además hay grupos que después de introducir la quimioterapia realizan una embolización mecánica del lecho tumoral con espongotan o partículas de PVA y por último no está tampoco claro con qué periodicidad debe repetirse el tratamiento.

Por el momento no hay estudios comparativos ni evidencias sobre cuál es la mejor variante del tratamiento quimioembolizante. La incorporación de las micropartículas esféricas calibradas y precargadas con adriamicina ha supuesto una mejora importante para la QETA y ha conseguido una mayor estandarización de la técnica. Permiten triplicar la dosis de adriamicina al tiempo que reducen más de un 90% sus efectos sistémicos. El tiempo de contacto y la liberación del fármaco dentro del tumor aumentan, pasando de una media de 2 horas cuando se utiliza lipiodol a una media de una semana cuando se utilizan microesferas.⁷³⁻⁷⁵ Estas ventajas, sin embargo, todavía no han podido traducirse en una mejora de la supervivencia.⁴⁹ No obstante, debido a la menor toxicidad el uso de partículas precargadas con adriamicina es preferible frente a la QE tradicional con emulsión de adriamicina más lipiodol.

Tabla 14: Limitaciones de la QETA

LIMITACIONES de la QETA
1. <i>Tratamiento paliativo</i>
2. <i>Técnica NO estandarizada</i>
3. <i>Respuesta NO predecible</i>
4. <i>Anatomía vascular del hígado</i>
5. <i>Vascularización Intratumoral</i>
6. <i>Localización del tumor</i>
7. <i>Hipoxia tumoral (efecto rebote)</i>

Propiedades y aplicaciones del lipiodol

El lipiodol es un líquido graso muy rico en yodo que se extrae por ultrafiltrado del aceite de la adormidera. Originalmente utilizado como contraste radiológico se vio que tenía la propiedad de acumularse selectivamente y de forma duradera tanto en la neovascularización como en el espacio extravascular del CHC cuando es administrado intrarterialmente. Por el contrario, en el hígado no tumoral el lipiodol es reabsorbido y eliminado en poco tiempo por las células del sistema reticuloendotelial. Esta propiedad del lipiodol ha hecho que sea utilizado con fines diagnósticos y terapéuticos en el tratamiento del CHC.⁷⁶

La capacidad de embolización de esta sustancia es especialmente interesante pues no se limita al territorio arterial como lo hacen las micropartículas o el esponjostan. El lipiodol inyectado selectivamente en la arteria nutricia del CHC se acumula selectivamente dentro del tumor y comienza a refluir retrógradamente, a través del plexo peribiliar, hacia las vénulas y sinusoides de manera que si persistimos en nuestra inyección acabará refluyendo a los vasos portales peritumorales.⁷⁷ Con este producto se consigue no solo una oclusión del lecho arterial sino también una embolización, o al menos una disminución de perfusión, de lecho portal peritumoral.⁷⁸ Esta embolización dual causada por el lipiodol ha demostrado en modelos animales que la viabilidad celular es sensiblemente menor alrededor de vasos venosos cuando la RDF se combina con la embolización que cuando la RDF se aplica aisladamente.⁷⁹ Esta propiedad nos ha

parecido muy importante para conseguir una desvascularización más intensa del tumor, arterial y portal, inmediatamente antes de aplicarle la RDF y así conseguir potenciar el efecto de la misma.⁸⁰

Tabla 15: Aplicaciones del lipiodol en el CHC

UTILIDADES del LIPIODOL en el CHC
1. <i>Diagnostico de CHC</i>
2. <i>Sustancia embolizante</i>
3. <i>Vehículo de la quimioterapia</i>

Hemos administrado lipiodol a todos los nódulos tratados. En los nódulos menores de 3 cm sin quimioterapia asociada (TAE) y en las recidivas y tumores mayores de 3 cm con quimioterapia asociada (QETA). Por lo tanto, el efecto embolizante previo a la radiofrecuencia lo aplicamos a todos los CHC independientemente del tamaño. En los casos en los que la QETA se realizó con microesferas precargadas de citostático también se añadió lipiodol previo a las microesferas.

La captación y acumulación selectiva del lipiodol dentro del CHC se ha aprovechado desde los años 80 para realizar QETA. La adriamicina se emulsiona con el lipiodol y se inyecta conjuntamente consiguiendo así que la dosis de citotóxico inyectada intrarterialmente actúe de forma más selectiva sobre el CHC y su concentración en el tumor sea unas 60 veces superior que si se inyectase aisladamente. En nuestros pacientes la dosis administrada fue 50 mg de adriamicina por sesión cuando se hizo la QETA convencional.

Por lo tanto, y en resumen, consideramos el lipiodol como parte importante del tratamiento que de forma directa e indirecta actúa sinérgicamente potenciando el efecto de la RDF al desvascularizar el tumor, causar hipoxia y concentrar el citostático.

Por qué combinar tratamientos: efecto sinérgico de la RDF con la QETA

Una de las principales limitaciones de la RDF ocurre por la vascularización del tumor o por la presencia de vasos de grueso calibre adyacentes al mismo que actúan disipando el calor y causando pérdida de efectividad terapéutica. Desde los inicios de esta técnica se intuyó primero y se demostró después que la oclusión vascular previa o durante la RDF aumentaba el efecto de la misma consiguiendo para un mismo electrodo y tipo de tumor una ablación más amplia, más completa y más homogénea.^{81,82}

La embolización del CHC ocluye la vascularización intratumoral y reduce o anula el flujo arterial de los vasos peritumorales y por tanto favoreciendo y potenciando el efecto de la RDF (Fig. 34). Este efecto es independiente de la quimioterapia y por tanto se produce tanto en los pacientes tratados con embolización simple como en los que fueron tratados con quimioembolización. Los CHC tratados en todos nuestros pacientes fueron sometidos a embolización inmediatamente antes o durante la aplicación de la RDF.

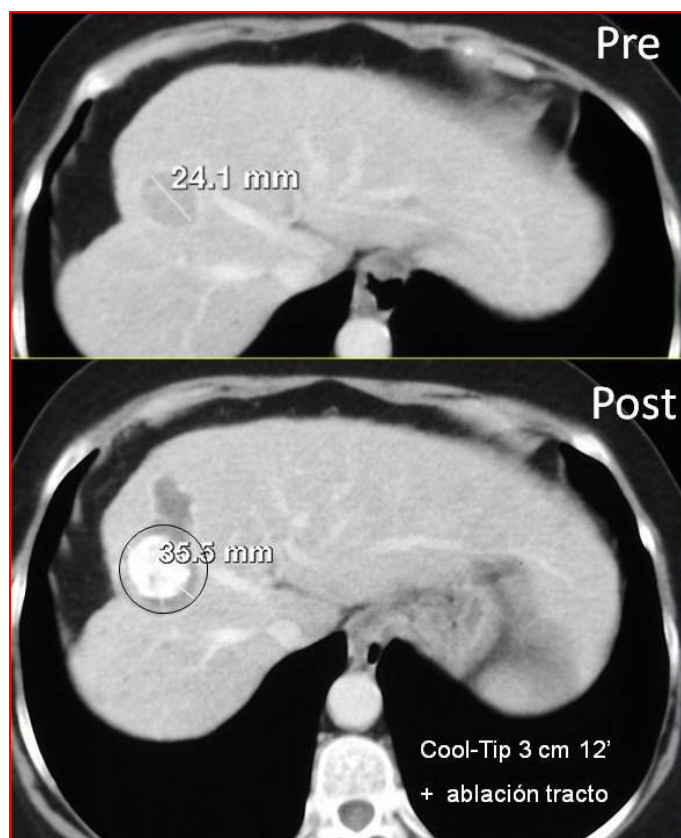


Figura 34. CHC de 24 mm. Se aplicó RDF con electrodo de 3 cm. Puede verse como el resultado final de la ablación es superior a 3 cm gracias a la embolización realizada inmediatamente antes de a RDF.

La hipoxia tisular causada por la embolización, independientemente del efecto de dispersión térmica, reduce la tolerancia de las células tumorales al calor y por ello las hace más sensibles a la RDF. Por otro lado, la hipoxia causa un aumento reversible de la permeabilidad endotelial y celular permitiendo que la adriamicina penetre con más facilidad dentro de la célula potenciando el efecto de la QETA (Fig.35).

El efecto del calor a su vez es recíproco con la hipoxia pues el aumento de temperatura causa un mayor consumo celular de oxígeno aumentando el estado hipóxico. Por lo tanto, la hipoxia inducida durante la TAE o la QETA actúa potenciando sinérgicamente el efecto de la RDF y la embolización.^{80,83,84}

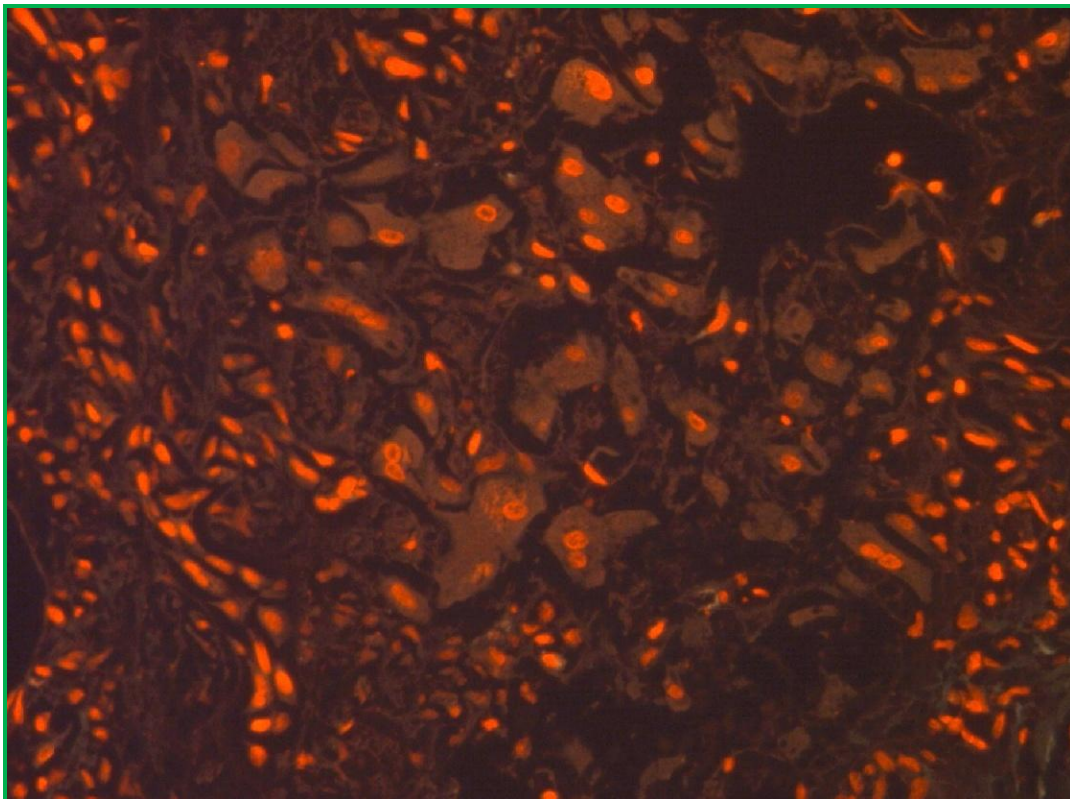


Figura 35. Biopsia con Tru-Cut de CHC tratado con QETA 6 días antes. Microscopia óptica (x400) bajo iluminación de luz fluorescente de mercurio. La adriamicina en estas condiciones se excita emitiendo color rojo intenso. Apreciamos las células tumorales que conservan todavía su hábito pero su núcleo es naranja intenso confirmando la difusión del citostático desde el espacio vascular al interior celular. La adriamicina es un citostático que afecta directamente al DNA celular causando la muerte celular.

La adriamicina es otro importante factor modulador de la respuesta a la RDF. Esta droga citotóxica empleada en la QETA además del efecto quimioterápico ocasiona una sensible disminución de la tolerancia celular al calor, de manera que la destrucción tisular por RDF va a producirse a temperaturas más bajas y de manera más extensa y homogénea.^{82,85}

Un efecto secundario negativo causado por la QETA es la estimulación secundaria de la neoangiogénesis sobre los focos residuales de tumor viable que pueden tener un crecimiento más agresivo y acelerar la recidiva tumoral. Se ha demostrado que después de la embolización el ambiente hipóxico y el daño vascular estimulan la liberación de factores tisulares angiogénicos responsable de la reactivación del CHC (Fig. 36).^{86,87}

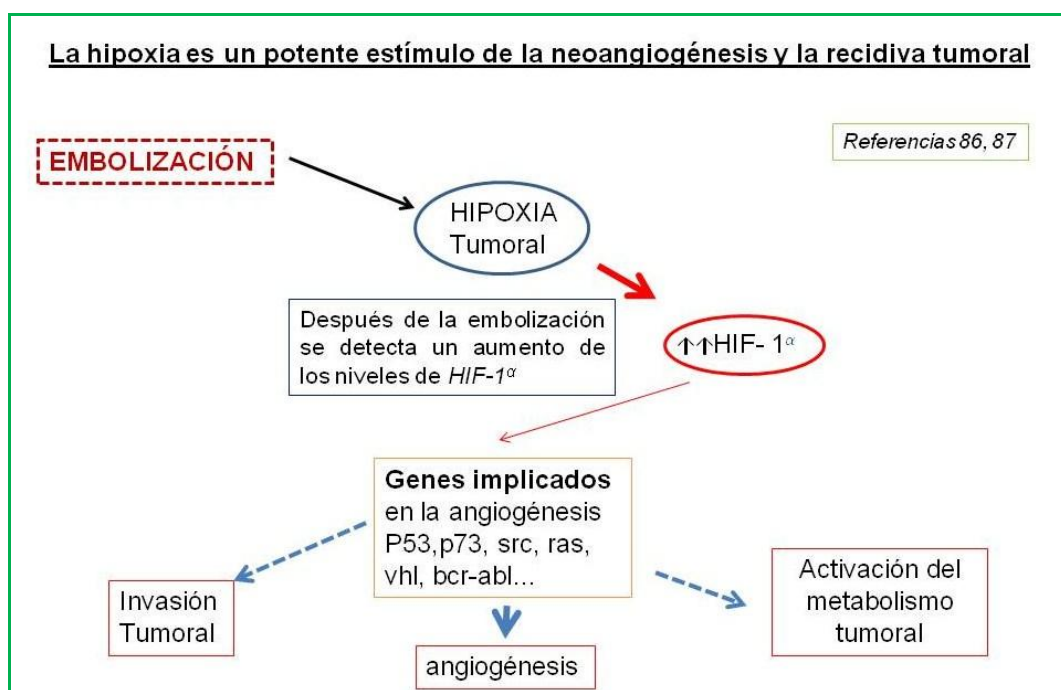


Figura 36. El factor inducible por hipoxia ($HIF-1\alpha$) es un regulador clave de la respuesta celular a la hipoxia y se presume como un factor clave en la neoangiogénesis y el crecimiento tumoral.

También se ha visto que aquellos pacientes sin respuesta o con mala respuesta a la QETA muestran unos niveles séricos más elevados de estos factores.⁸⁷ Si sobre esos focos residuales se aplica RDF adyuvante la necrosis del nódulo será completa y, al menos en teoría, no deberá haber residuo tumoral sobre el que se establezca ni potencie la recidiva local. Hay autores que realizan la QETA después de la RDF. La hipótesis es que el

calor de la ablación vasodilata la vascularización peritumoral y disminuye la sensibilidad de las células al fármaco citotóxico de manera que al realizar la QETA el fármaco se acumulará en mayor medida alrededor del tumor consiguiendo así una respuesta más completa y unos mejores márgenes de seguridad. Esta teoría tiene especial lógica si lo que se plantea es tratar la microinvasión vascular y nódulos satélites que son muy frecuentes en la periferia del CHC pero que no suelen ser detectables con las técnicas de imagen habituales.⁸⁸

La radiofrecuencia es un tratamiento local que se realiza sobre las lesiones que se pueden ver con técnicas de imagen. La QETA es un tratamiento regional sobre un segmento hepático que trata tanto las lesiones que se ven como aquellos potenciales focos tumorales microscópicos. Al contrario que con la RDF, con la QETA el volumen necrosis tisular que se obtiene no es predecible. Hay por tanto datos suficientes que apoyan el efecto sinérgico entre la embolización y la RDF (Fig. 37) que presumiblemente se traduce en un aumento del volumen e intensidad de la ablación con posibilidad de disminuir las recidivas locales (tabla 16).⁸⁹

Tabla 16: Efectos sinérgicos entre QETA y RDF

<u>Embolización frente a RDF</u>	<u>RDF frente a embolización</u>
- Disminuye la dispersión térmica	- La hipertermia ↑ el depósito de adriamicina
- La adriamicina potencia la RDF	- Trata los focos viables post-embolización: mejor respuesta
- La hipoxia potencia la RDF	- ↓el efecto proangiogénico: menor recidiva local
- Trata nódulos satélites respetados	
- Aumenta el margen de seguridad	
- Llega donde no lo hace la RDF	
- El lipiodol realza el CHC	

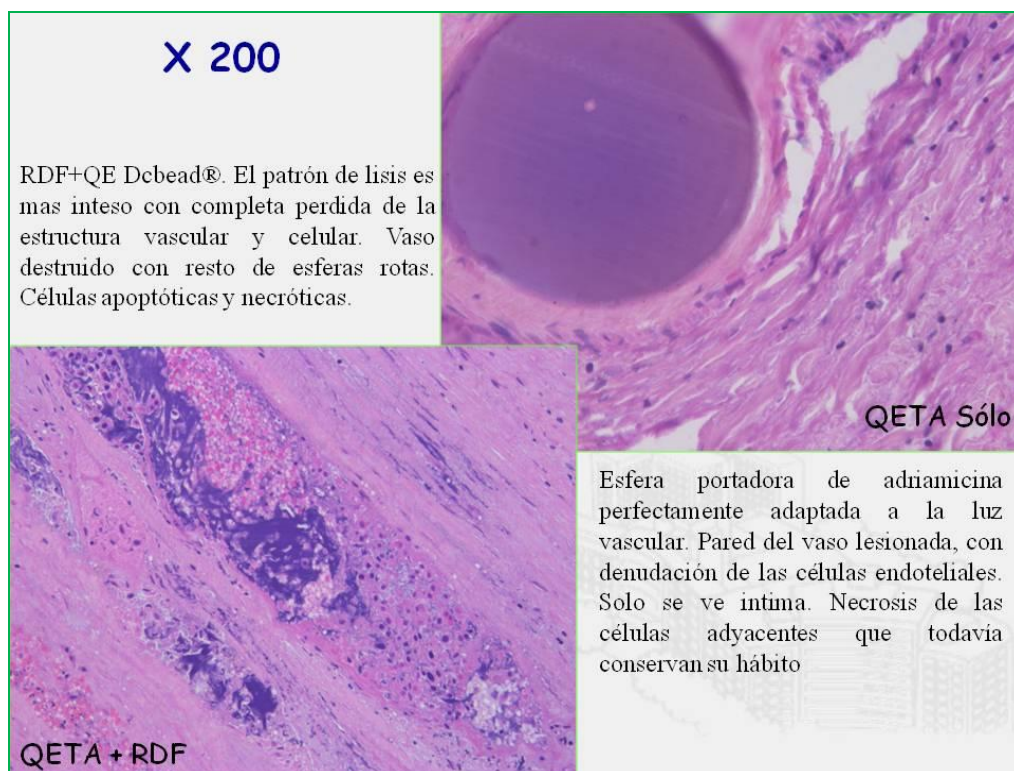


Figura 37. Microscopia óptica. Tinción con hematoxilina de CHC tratado de forma combinada (izquierda) y tratado solo con QETA (derecha). El patrón de destrucción tisular es más intenso en el tratamiento combinado.

Secuencia de tratamientos

¿QETA seguida de termoablación o viceversa? La secuencia más frecuentemente empleada es realizar la embolización primero y la RDF después para beneficiarse de la desvascularización que produce la embolización y de la potenciación que la adriamicina y la hipoxia causan sobre la termoablación.^{82,90}

En la mayoría de los trabajos publicados es norma realizar la RDF entre una semana y dos meses después de la QETA.⁹¹⁻⁹⁵ Sin embargo, parece lógico pensar que la RDF debe realizarse lo más próxima posible en el tiempo a la embolización para así poder aprovechar al máximo el efecto embolizante.⁹⁶ Basándonos en esto, hemos realizado este tratamiento combinado en una única sesión y de forma simultánea, comenzando por la embolización, pero sin dejar transcurrir ningún tiempo significativo entre ésta y la RDF de manera que una vez que tenemos el microcatéter en posición y hemos empezado a embolizar se coloca el electrodo de RDF e iniciamos la termoablación al mismo tiempo que vamos finalizando la embolización (Fig. 38).

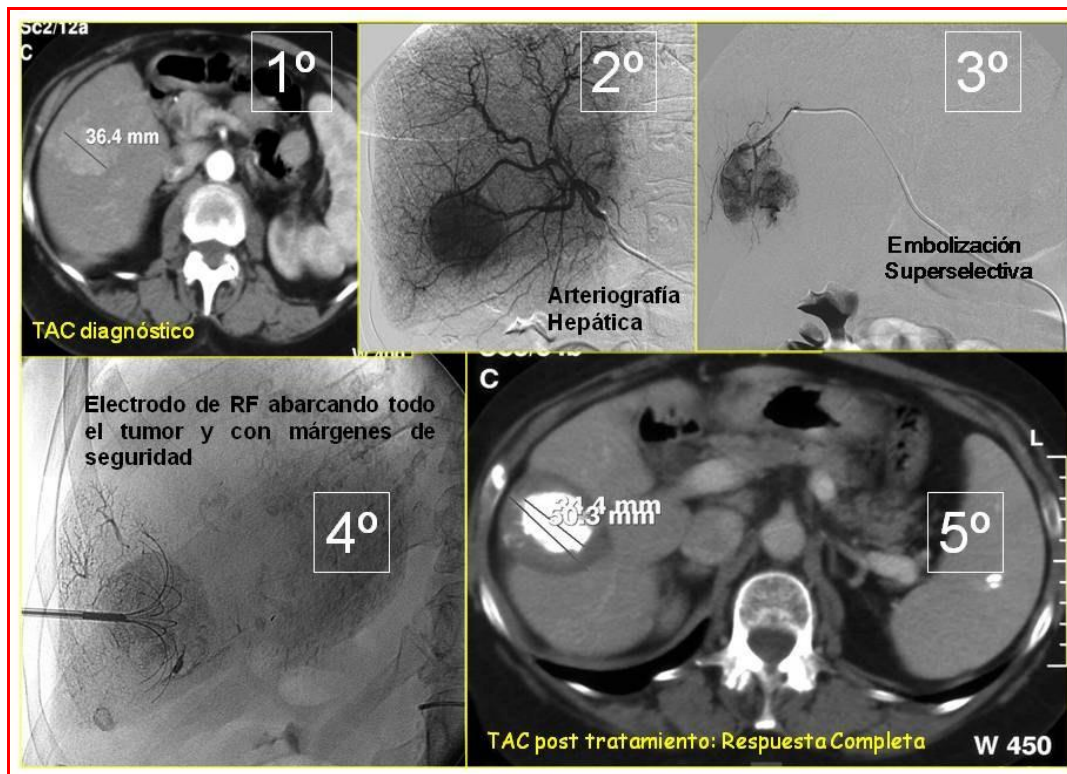


Figura 38. Secuencia de tratamiento combinado y simultáneo de RDF y QETA en el mismo acto terapéutico.

Opinamos que existen, al menos en teoría, ciertas ventajas al utilizar esta secuencia. El aumento de temperatura de la RDF causa vasodilatación local permitiendo que la embolización tenga más penetrancia.

Por otro lado, es sabido que la adriamicina empieza a desaparecer del tumor a las pocas horas de realizar la QETA por lo que si se espera varios días o semanas entre la embolización y la RDF el efecto sinérgico del calor y la adriamicina no sería tan intenso. Es además más cómodo para el paciente pues en un solo ingreso se le realizan los dos tratamientos y esto parece tener un beneficio sobre la calidad de vida.⁹⁷

En nuestra opinión también es ventajoso que el mismo médico realice las dos técnicas permitiendo así conocer las peculiaridades específicas de cada tumor para poder ajustar tanto la RDF como la embolización de forma personalizada para cada paciente.

Control y guía de la punción transhepática del tumor:

La ecografía es la técnica de imagen más utilizada para guiar la punción hepática y situar el electrodo de RDF dentro del tumor. Sin embargo, tiene algunas limitaciones importantes que conviene conocer.⁴⁴

La formación de gas durante la termoablación causa un potente artefacto que impide la reposición del electrodo de RDF mediante control ecográfico una vez iniciada la RDF. Este problema es especialmente importante si se necesita realizar ablaciones solapadas. Hay tumores que por su localización pueden ser de muy difícil acceso ecográfico. Esto ocurre con los tumores de localización subdiafragmática donde tanto la visualización mediante ecografía como la punción ecoguiada pueden ser muy dificultosas.

Cuando se realiza QETA antes de la RDF también se crean artefactos, especialmente por la transformación hiperecogénica que sufre el tumor previamente embolizado que dificulta la visión ecográfica de la punta del electrodo.⁹⁰

Para tratar de superar estos inconvenientes hemos elegido la fluoroscopia como técnica de imagen principal para guiar la punción y colocación del electrodo de radiofrecuencia. El lipiodol acumulado en el nódulo tumoral lo convierte en radiopaco y nos ha permitido visualizarlo con claridad en la mayoría de los pacientes. Hasta el 88% de los nódulos tuvieron captación suficiente o intensa de lipiodol que nos permitió su correcta identificación fluoroscópica. La ecografía fue siempre el método complementario a la fluoroscopia para confirmar la localización y la relación del electrodo con las estructuras hepáticas. En el 12% restante de los casos la punción hubo de guiarse exclusivamente mediante ecografía al no ser visible el nódulo con fluoroscopia.

La fluoroscopia permitió comprobar adecuadamente la apertura intrahepática de todas las puntas en el caso de los electrodos expansibles, de manera que no se inició la ablación hasta haber verificado una correcta y completa expansión de las mismas. La fluoroscopia fue útil también para monitorizar la ablación siendo un hallazgo habitual la disminución en densidad del lipiodol conforme ésta avanzaba. La aparición transitoria de gas durante la intervención en el área de ablación fue también la norma.

Aunque muy pocos autores han publicado la fluoroscopia como técnica de punción y guía para la RDF, opinamos que es especialmente útil y práctica.⁹⁶ Una de las claves del éxito en la RDF es el correcto y preciso posicionamiento del electrodo en el centro del

tumor. Con la guía fluoroscópica hemos conseguido siempre posicionar con gran exactitud el electrodo de RDF en el centro del tumor.

Las reposiciones del electrodo son mucho más fáciles y precisas que con ecografía, al no verse interferido por el artefacto que la vaporización produce en el ultrasonido y que impide la visión ecográfica de la aguja una vez iniciada la ablación. Hemos visualizado fluoroscópicamente la formación de gas durante el proceso de la RDF (Fig. 39) y también ha sido hallazgo habitual la disminución o incluso desaparición del lipiodol una vez finalizada la ablación (Fig. 41). Este efecto lo hemos interpretado como de buena respuesta y explicamos la desaparición del lipiodol por la evaporación y desintegración del mismo causada por el calor.

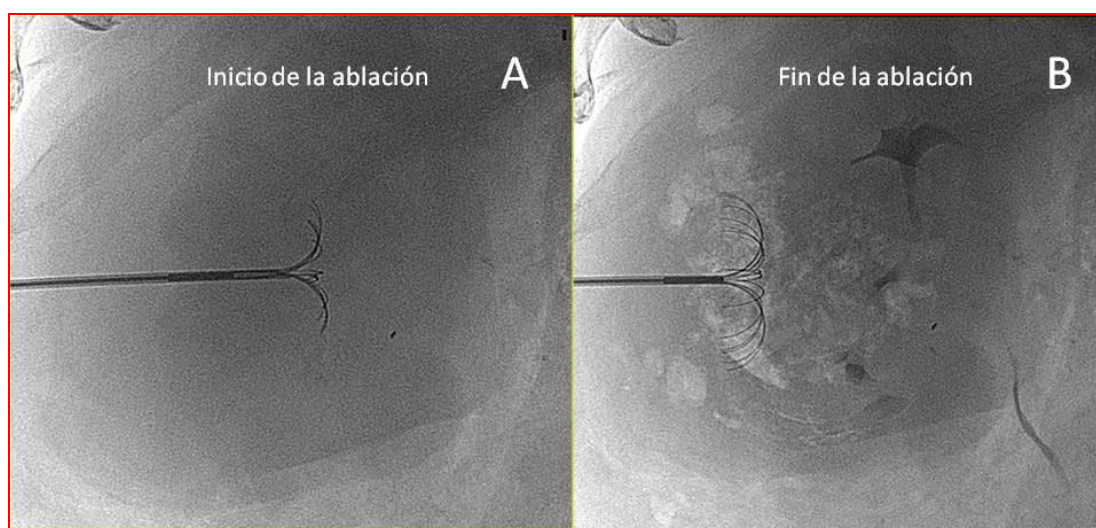


Figura 39. Se aprecia la formación de gas intratumoral durante a ablación

Sólo el 12% de nuestras ablaciones fueron guiadas exclusivamente con ecografía ante la ausencia de captación de lipiodol por parte del tumor. No está claro el porqué unos CHC captan lipiodol y otros no, sin que se haya podido establecer claramente una correlación con la histología o niveles de AFP. El tamaño tumoral es el único factor predictivo para la captación de lipiodol.⁹⁸

Generalmente, realizamos doble punción del tumor (Fig. 40). Primero con una aguja Chiba de 22 G se localiza el tumor y una vez bien situada se avanza en paralelo y con un único pase de punción con la aguja gruesa correspondiente al electrodo de RDF. De esta manera si son necesarios varios pases de avance y colocación de la aguja antes de

posicionarla correctamente en el tumor se hace esta maniobra con una aguja fina y de poco riesgo como lo es la Chiba. La Chiba también la utilizamos para realizar una PAAF inmediatamente antes de iniciar la ablación. Esto explica la alta tasa de PAAF realizadas a pesar de que todos nuestros pacientes cumplían inicialmente los criterios diagnósticos no invasivos para CHC establecidos por la AASL.

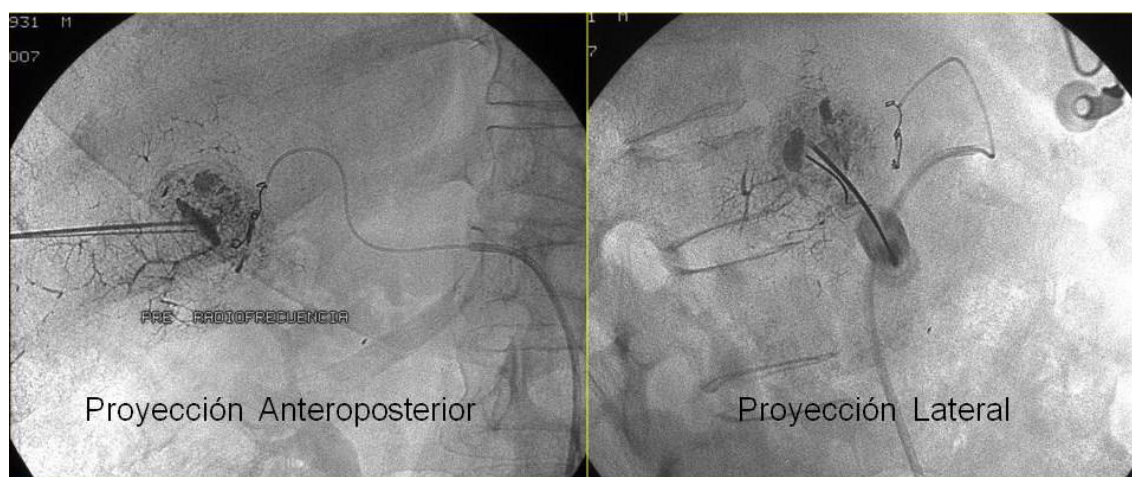


Figura 40. Técnica punción en tandem. En ambas proyecciones las agujas están dentro del tumor. Primero se pincha con una aguja chiba de 22 G hasta conseguir situar su punta en el centro del tumor. A continuación, en paralelo a la aguja fina y en un solo pase de punción, se avanza el electrodo de RDF con control fluoroscópico en tiempo real. Se retira la aguja Chiba realizando una PAAF.

Características de las ablaciones

Respecto a los distintos tipos de electrodos y generadores de radiofrecuencia comercializados no se ha demostrado por el momento la ventaja de un tipo frente a otro.⁹⁹ Nosotros hemos utilizado dos modelos de electrodo expansible y un modelo de electrodo refrigerado para realizar 133 termoablaciones. Nuestra tendencia ha sido a solapar ablaciones para ganar más volumen de necrosis tisular y para conseguir ablaciones más completas, homogéneas y así asegurar márgenes de seguridad adecuados. En todas las ablaciones realizadas se ha cumplido las especificaciones técnicas del fabricante en cuanto a tiempo, potencia del generador, temperatura e impedancia. En los tumores de localización subfrénica, próximos a grandes vasos, al hilio hepático y en general para todas aquellas punciones de mayor riesgo, hemos elegido

siempre el electrodo recto refrigerado Cool-Tip® por ser una aguja única. En las lesiones centrohepáticas se eligieron con más frecuencia los electrodos expansibles Leveen® o Rita®. En los tumores subcapsulares siempre que fue posible hemos evitado la punción directa buscando un acceso transhepático del nódulo para tratar de evitar el riesgo de siembra y rotura tumoral hacia el peritoneo.

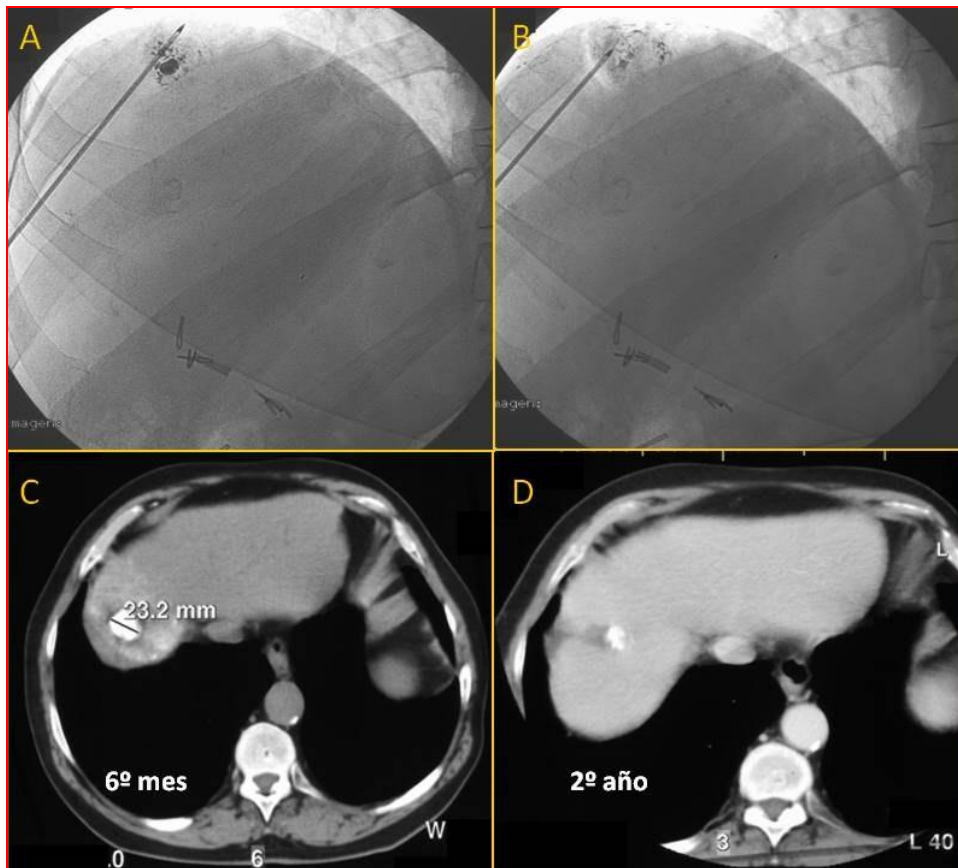


Figura 41. CHC de 2 cm en cúpula hepática. Punción transhepática oblicua guiada por fluoroscopia (A). Evaporación parcial del lipiodol al finalizar la ablación (B). Dos TAC de seguimiento a los 6 meses y dos años con respuesta completa y sin lesión diafragmática (C y D).

Hemos tratado 37 tumores de localización subfrénica (Fig. 41). La ablación de tumores hepáticos subfrénicos es especialmente controvertida y supone una de las limitaciones relativas en las que según algunos autores no se puede acceder con RDF percutánea.^{71,100,101} Un acceso seguro mediante ecografía no es posible en algunos casos y si se emplea el TC como guía de punción es necesario realizar un abordaje

transpleural.¹⁰² Algunos autores recomiendan en esta localización realizar RDF mediante cirugía abierta o laparoscópica.¹⁰³ En todos los tumores de localización subfrénica pudimos fácilmente acceder percutáneamente al tumor y se realizó la ablación sin ningún problema grave. Esto ha sido posible en gran parte gracias al control fluoroscópico que utilizamos para dirigir la aguja y que nos ha permitido en todos estos casos hacer el tratamiento. Cuando los tumores contactan directamente con el diafragma hemos realizado la ablación aun conociendo que podíamos causar cierto grado de quemadura local sobre este músculo pero obviamente el objetivo era el control del tumor.

En algunos pacientes existió dolor pleurítico sin o con irradiación a la escápula derecha y en algún caso apareció derrame pleural, pero siempre fueron transitorios y respondieron al tratamiento sintomático.

Características de la embolizaciones

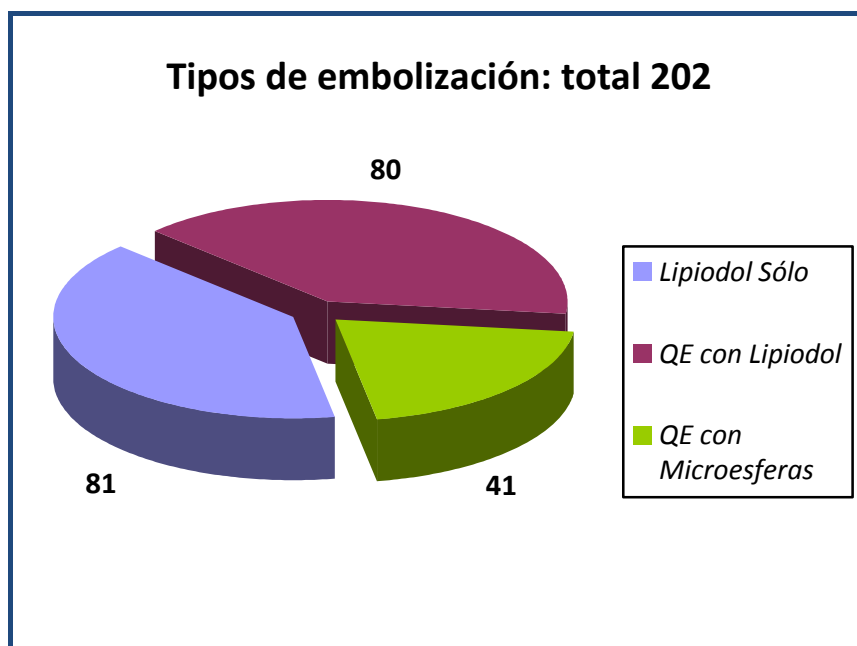


Figura 42. Tipos de embolizaciones realizadas. QE= quimioembolización

Elegimos embolización simple con lipiodol (TAE) si el tumor era único, ≤ 3 cm y con diagnóstico de novo. Cuando el tumor es ≤ 3 cm pero se trata de una recidiva o un segundo tumor metacrónico distinto del original se empleó QETA. En tumores > 3 cm y en tumores multinodulares de cualquier localización se emplea de entrada QETA.

Respecto a la QETA, desde Julio de 2006 disponemos de microesferas calibradas de PVA precargables con adriamicina. Desde esa fecha hemos elegido la QETA convencional o la QETA con microesferas precargadas en función de la anatomía vascular del tumor. Evitamos la embolización con microesferas precargadas si no es posible liberarlas de manera específica en el tumor o si hay fístula arterioportal evidente. Cuando era posible una embolización superselectiva del tumor se emplearon microesferas y en aquellos tumores que carecían de una arteria nutricia específica se siguió empleando la QETA convencional con emulsión de lipiodol y adriamicina.

La dosis de lipiodol administrada dependió de la captación y tamaño tumoral oscilando entre 3 y 25 c. c. Se administró lipiodol con objeto de conseguir la mayor densidad posible de acumulo intratumoral con la menor contaminación del parénquima adyacente (Fig. 43).

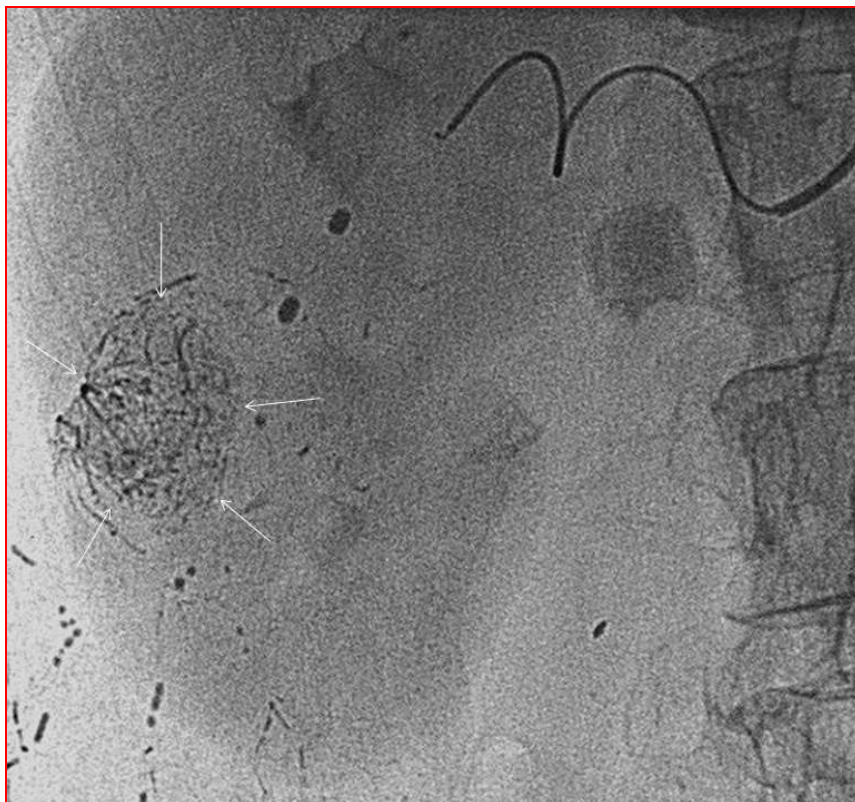


Figura 43. Lipiodol a través de microcatéter. Captación intensa y selectiva en el CHC.

No se administró a ningún paciente más de 25 cc de lipiodol por sesión de TAE o QETA. En aquellos casos, tanto de TAE como de QETA, en los que el lipiodol comenzaba a refluir retrógradamente hacia el sistema portal se finalizaba la inyección, en caso

contrario se administró el lipiodol hasta conseguir la estasis o hasta completar la dosis de 25 cc.

En la QETA convencional la dosis utilizada de adriamicina fue de 50 mg por sesión que se emulsionan con 5 a 10 cc de lipiodol y se inyectan selectivamente hasta finalizar la dosis o hasta que se produce la estasis arterial. El lipiodol es hidrófobo que explica la imagen típica en “perlas” una vez es liberado al torrente sanguíneo.

En la QETA con microesferas se emplearon uno o dos viales en función del tamaño tumoral. Cada vial con un volumen de 2 cc fue precargado con 75 mg de adriamicina conforme las especificaciones del fabricante. Se han empleado viales partículas de 100 a 300 μ y viales con partículas de 300 a 500 μ . No se han utilizado partículas de mayor tamaño. Se inyectaron siempre las partículas de menor calibre en primer lugar, con objeto de conseguir una mayor penetrabilidad dentro de la vascularización tumoral. Se inyectaron las micropartículas hasta conseguir la estasis de la vascularización tumoral o hasta finalizar la dosis programada.

La QETA no se repitió de forma periódica sino que se hizo a demanda en aquellos casos en los que se detectó un tratamiento incompleto o una recidiva durante los controles de imagen realizados durante el seguimiento. Cuando se repitió la QETA siempre se respetó un período mínimo de 12 semanas con respecto al último tratamiento. Las sesiones de QE se repitieron asociadas a la RDF o no dependiendo del grado de progresión de la enfermedad tumoral y del estado de la función hepática.

Complicaciones

Se define complicación mayor como aquella que conduce a un aumento significativo de la morbilidad siendo necesario un incremento en el nivel de los cuidados y tratamientos médicos y prolongando el tiempo de ingreso hospitalario. Si no se cumplen estas circunstancias se consideran como complicaciones menores.¹⁰⁴ En nuestra serie se obtuvo una tasa global de complicaciones del 6,9% (4 menores y 10 mayores) y una mortalidad del 1% sobre 202 tratamientos realizados.

El dolor post procedimiento, el síndrome post-ablación-post-embolización y el derrame pleural derecho asintomático son efectos secundarios esperables en mayor o menor grado que responden adecuadamente al tratamiento sintomático y que se definen como efectos secundarios o colaterales de la intervención. El dolor postablación fue más

intenso en los tumores de localización subcapsular. El síndrome post-embolización (fiebre y/o leucocitosis y/o dolor) fue más frecuente e intenso cuanto mayor fue la cantidad de tejido necrosado. El derrame pleural leve y asintomático fue la norma cuando se trataron tumores de localización subfrénica. En el control analítico que se realiza entre 7 y 10 días después del alta es esperable, y así ocurrió en la mayor parte de los casos, un moderado incremento de las transaminasas y bilirrubina, que es transitorio y se atribuye a la necrosis tumoral causada y por los efectos de la QETA.

Las 4 complicaciones menores fueron todas inmediatas, 3 son atribuibles a la RDF y una a la QETA. En dos pacientes apareció un neumotórax asintomático que se pudo manejar conservadoramente. En ambos casos se había tratado un tumor localizado en la cúpula hepática con una punción hepática por la línea media medioaxilar próxima al seno costofrénico. Aunque está descrito, no hemos empleado de manera deliberada un abordaje transpleural para tratar acceder a tumores de localización subdiafragmática. Se produjo una quemadura profunda en el muslo de un paciente causada por el electrodo de dispersión de la RDF. Se trataba de un paciente muy delgado con poca masa muscular, lo que parece haber influido en el desarrollo de la quemadura. A partir de esta complicación aplicamos gasas humedecidas con suero frío y colocadas encima del electrodo de dispersión como medida protectora contra este fenómeno.

Por último en un paciente se produjo una disección de la arteria hepática propia causada por la manipulación al cateterizar la arteria hepática durante la realización de la QETA; no pudo ser resuelta con maniobras endovasculares y el paciente fue observado durante varios días sin que se produjeran consecuencias clínicas ni analíticas relevantes. Este paciente fue trasplantado 8 meses después confirmándose la trombosis arterial en el estudio anatomopatológico del hígado explantado pero sin que el equipo quirúrgico refiriera ninguna complicación o dificultad añadida en el momento de realizar el trasplante.

Cuatro de las complicaciones mayores fueron de aparición inmediata o periprocedimiento y 6 fueron diferidas apareciendo varios días después de la intervención. No tuvimos complicaciones tardías aparecidas semanas o meses después de la intervención. No hubo ningún caso de siembra tumoral ni afectación secundaria o tardía de la vía biliar.

De las 10 complicaciones mayores, 3 reingresos por dolor y fiebre intensos, un reingreso por dolor, ascitis y peritonitis bacteriana, un reingreso por derrame pleural y neumotórax sintomático los hemos atribuido tanto al efecto de la RDF como de la QETA. Un caso de edema agudo de pulmón se ha atribuido a la toxicidad sistémica de la QETA o del lipiodol.

Un caso de absceso hepático ocurrió después de la 5ª sesión de QETA en una paciente con progresión tumoral que además había iniciado tratamiento sistémico antiangiogénico con sorafenib (Fig. 44); el absceso pudo resolverse satisfactoriamente con antibioticoterapia y drenaje percutáneo. Un caso de hemobilia y hematoma subcapsular se ha atribuido a la punción hepática durante la RDF.



Figura 44. Absceso hepático (flechas) secundario al tratamiento locorregional

Una epistaxis que requirió taponamiento posterior y transfusión de hemoderivados fue causada por laceración de la mucosa nasal durante la maniobra de intubación anestésica. Por último, un paciente Child B-7 con broncopatía de base grave sufrió un EAP por causa de la anestesia, que obligó a mantener al paciente con ventilación asistida hasta pasadas 24 horas de la intervención; esta paciente sufrió además una HDA autolimitada en el postoperatorio inmediato.

Dos complicaciones fueron letales. Una perforación de víscera hueca cuyos primeros síntomas aparecieron 3 días después, una vez que el paciente estaba de alta, y un hemoperitoneo, que se manifestó 8 horas después de finalizada la intervención.

Un paciente varón de 65 años falleció por perforación de colon (Fig. 45). Padecía un CHC único, bien diferenciado, de 26 mm, localizado en el segmento V del lóbulo hepático derecho, en contacto con la cápsula hepática; tenía hepatopatía crónica compensada por VHC con hipertensión portal y grado funcional Child A-5.



Figura 45. Perforación de colon. Neumoperitoneo (flechas blancas)

El riesgo anestésico era ASA II. Se había embolizado el segmento V con 10 cc de lipiodol, con captación selectiva por parte del tumor e inmediatamente después se realizó punción con un electrodo expansible tipo Leveene® con aguja de 14 G de grosor y 3 cm de punta activa, confirmándose por fluoroscopia y ecografía su situación correcta en el centro del tumor. No se apreció contacto directo con el colon en el momento de iniciar la ablación. La intervención cursó sin incidencias, permaneció tres horas en la recuperación de quirófano y pasó a la planta donde evolucionó bien con buen control del dolor, tolerancia oral, sin fiebre y con exploración abdominal normal, por lo que fue

dado de alta a las 48 horas. 4 días después de la intervención acudió a al servicio de Urgencias por presentar dolor abdominal intenso sin fiebre ni leucocitosis después de haber realizado una cena copiosa. Se consideró como una trasgresión dietética y se envió de vuelta a su domicilio con el diagnóstico de gastritis aguda. El quinto día postoperatorio el paciente acude de nuevo al servicio de urgencias con empeoramiento del dolor abdominal, sin fiebre ni leucocitosis, pero con abdomen en tabla a la exploración física. Se realizó TC abdominal demostrándose perforación intestinal. Se realizó una hemicolectomía derecha de urgencia. El estudio anatomopatológico de la pieza describió perforación transmural con necrosis coagulativa en el ángulo hepático del colon de 3 cm de diámetro. El paciente permaneció en la Unidad de Vigilancia Intensiva falleciendo por sepsis y fracaso multiorgánico 19 días después de la cirugía.

El segundo exitus ocurrió en una paciente de 77 años con hepatopatía crónica compensada por coinfección VHC y VHB con grado funcional hepático Child A-6 y riesgo anestésico ASA III. Padece un CHC de 65 mm acompañado de nódulos satélites de localización subcapsular subdiafragmática en el segmento IV. Se trató con QETA selectiva con 50 mg de adriamicina y 20 cc de lipiodol que fueron captados ávidamente por el tumor. Simultáneamente con una única punción transhepática se insertó en el seno del tumor un electrodo expansible tipo Leveene® con aguja de 14 G de grosor y 4 cm de punta activa confirmándose por fluoroscopia y ecografía su situación intratumoral. Se realizaron dos ablaciones solapadas sobre puntos diferentes del tumor sin extraer la aguja. Ocho horas después de finalizar la intervención, estando la paciente todavía en la Sala de Reanimación postanestésica, sufre un cuadro de hipotensión grave con inestabilidad hemodinámica que es de difícil control a pesar de los fármacos vasoactivos y la transfusión de hemoderivados. Se realiza ecografía abdominal que demostró líquido libre intraperitoneal masivo que no existía antes de la intervención y arteriografía selectiva hepática de emergencia en la que se objetiva abundante hemorragia activa procedente del tumor tratado (Fig. 46). Se trató mediante embolización del foco hemorrágico utilizando embolizante líquido, Onix 18®, con control efectivo y definitivo de la hemorragia quedando ocluida la arteria del segmento IV sin afectar el resto de la irrigación arterial hepática. La paciente recibió en total 10 concentrados de hematíes, 2 concentrados de plasma y uno de plaquetas; fue trasladada a la Unidad de Vigilancia Intensiva sin que volviera a sangrar pero falleció 7

días después por fracaso hepatorenal y coagulopatía intravascular diseminada. En esta paciente, debido a la falta de disponibilidad en el momento de realizar el tratamiento, se empleó una aguja de 14 G en vez de la de 17 G y esto pudo influir en la aparición de la hemorragia. Por ello recomendamos encarecidamente que para las ablaciones hepáticas percutáneas el grosor del la aguja-electrodo debe ser el menor posible.



Figura 46. Arteriografía hepática urgente. Hemorragia activa hacia cavidad peritoneal (flechas)

De las 4 complicaciones menores, las 10 mayores y los dos éxitos, la punción transparietohepática y la RDF fueron las principales causas desencadenantes de las diferentes complicaciones, especialmente de los dos fallecimientos. La QETA fue la causa de una trombosis asintomática de la arteria hepática y de un edema agudo de pulmón post tratamiento. Los casos de fiebre y dolor intenso se atribuyen tanto a la RDF como a la QETA.

Según las últimas guías para el tratamiento de tumores hepáticos con RDF las principales causas de muerte atribuibles a esta técnica son la hemorragia intraperitoneal, la sepsis, el fracaso hepático, la perforación de colon y la trombosis portal. Vemos por tanto que nuestra experiencia en ese sentido es similar a la de la literatura. La mortalidad para el tratamiento aislado con RDF oscila entre 0,3 y el 1,4 %.^{44,67} Respecto a la QETA aislada, la mortalidad atribuible directamente a este tratamiento oscila entre el 0.5 y el

2,5%.^{48,105,106} En nuestra serie, la mortalidad asociar los dos tratamientos no es mayor que cuando la RDF o la QETA se aplican de manera aislada. Esto mismo ocurre con otros autores que han combinado ambos tratamientos sin que hayan observado un aumento de la mortalidad asociada.^{91,93,107} Nuestra tasa de complicaciones mayores fue del 4,9 %, cifra algo menor de la publicada para los estándares de la RDF o la QETA aisladas.^{44,105} Basándonos en estos datos se puede decir que la combinación de QETA y RDF es una modalidad de tratamiento segura que no aumenta la morbimortalidad del mismo.

Respuesta local

En diversos trabajos se ha comprobado que la RC inicial al tratamiento ablativo del CHC es un factor predictivo de supervivencia y por tanto debe ser un objetivo terapéutico de primer orden una vez planteado el tratamiento locoregional de un CHC. Esto inicialmente se observó que ocurría con los hepatomas menores de 2 cm. Posteriormente también se ha demostrado para hepatomas menores de 5 cm.^{56,57,59-61} Por otro lado, cuando el tratamiento se aplica con fines adyuvantes previos al trasplante hepático el riesgo de una recidiva tumoral en el injerto es mayor si la necrosis del nódulo original fue parcial.

En nuestra serie el análisis de la respuesta inicial mediante la realización de una TC o RM con contraste en las 12 primeras semanas postratamiento pudo realizarse en 101 de los 103 pacientes. Un paciente no volvió a ninguna de las consultas de revisión y por expreso deseo rehusó realizarse los controles de imagen propuestos, falleciendo 19 meses después del tratamiento por fracaso hepatocelular. Otra paciente con hemorragia grave postprocedimiento falleció a los 7 días sin haberse realizado ningún control de imagen sobre el tumor tratado. En 87 pacientes se consiguió una RC al tratamiento. En 83 de forma inicial y 4 pacientes con respuesta parcial inicial obtuvieron respuesta completa después de un segundo tratamiento. En once de los 18 pacientes en los que se obtuvo RP inicial se repitió el tratamiento, en 6 continuó la progresión de la enfermedad y uno se perdió para el seguimiento; dos de los pacientes con respuesta parcial fueron trasplantados a los 8 y 12 meses, respectivamente, encontrándose vivos y libres de enfermedad. En los 5 pacientes restantes en los que la respuesta inicial no fue completa no se repitió el tratamiento debido al empeoramiento de su estado general en 4 de ellos y a la pérdida para el seguimiento en uno. Globalmente, el 84 % de los pacientes tuvo

una respuesta local completa. En el caso de los tumores menores de 3 cm la respuesta completa se consiguió de forma inicial en el 100% de los pacientes. En el caso de los tumores entre 3 y 5 cm se obtuvo RC en 40 de los 48 nódulos tratados (83,3 %) y para los tumores mayores de 5 cm la RC se dio en seis de 13 tumores (46,1 %) (Fig. 47).

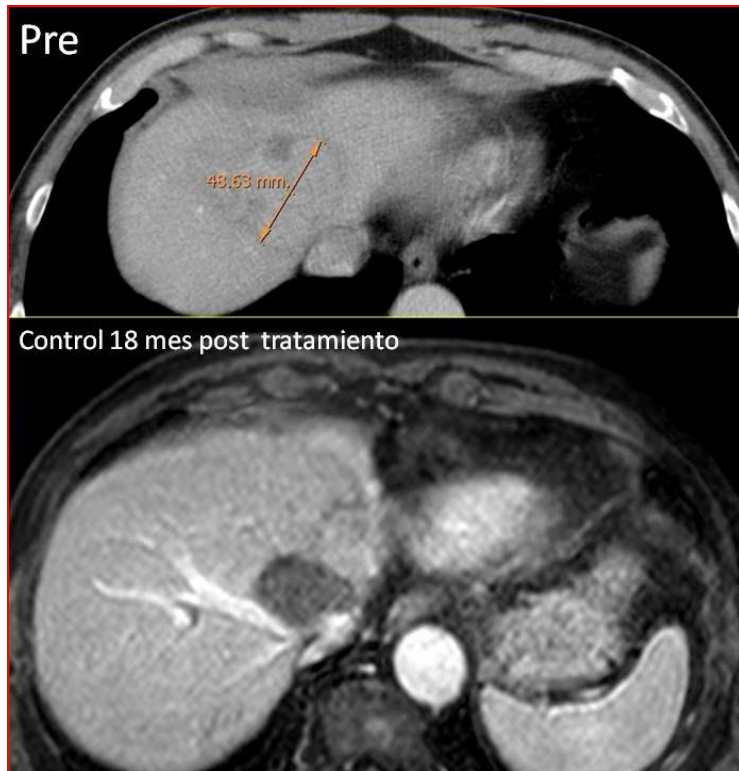


Figura 47. CHC de 49 mm en cúpula hepática.

Respuesta completa 18 m después del tratamiento combinado a pesar de que el tumor contactaba con las venas cava y suprahepática derecha

Para los tumores menores o igual a 3 cm comparamos nuestros resultados con los publicados sobre RDF y para los tumores mayores de 3 cm la comparación debe ser tanto con la QETA como con la RDF .

Nuestro resultado es esperanzador pues mejora los datos de la literatura. Livraghi⁷¹ para tumores menores de 2 cm tiene una tasa de RC del 97,2%, y Lencioni¹⁰⁹ del 82% para tumores menores de 5 cm lo que apoya la hipótesis de que el tratamiento combinado de QETA más RDF es más efectivo en términos de respuesta local que si se aplican ambas técnicas aisladamente.

Tanto en el trabajo de Livraghi como en el de Lencioni hay algunos tumores a los que ecográficamente no pueden acceder o bien el acceso es tan complicado que no se consigue la RC. Al contrario de la literatura, en nuestro caso la localización subcapsular-subdiafragmática no ha influido en la respuesta local; nosotros gracias a la combinación

de la fluoroscopia y la ecografía hemos podido tratar todos los tumores que inicialmente estaban previstos (Fig. 48).

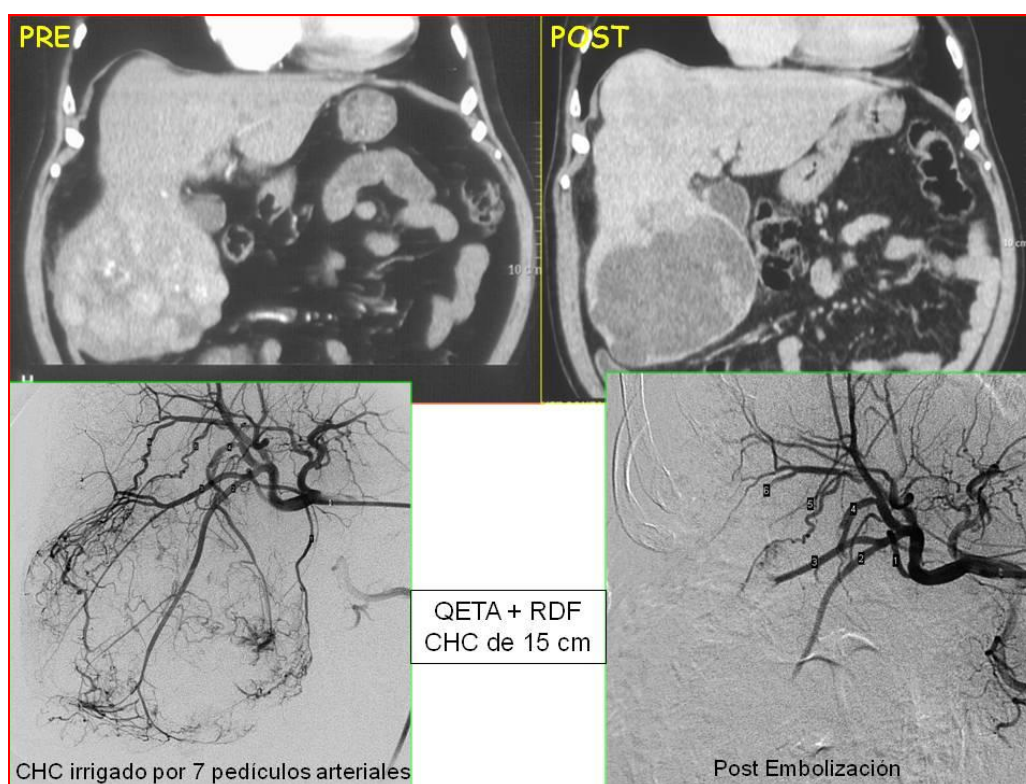


Figura 48. CHC de 15 cm en el que se consiguió una respuesta local del 80% mediante tratamiento combinado

Como puede apreciarse en la tabla 17 los resultados de respuesta local al tratamiento que hemos obtenido mediante la combinación de QETA y RDF son mejores que los publicados y claramente superiores al empleo de la RDF o la QETA aisladamente. Esto es válido para cualquier tamaño tumoral. Hay que tener en cuenta que la RDF es una técnica a priori radical curativa y la QE es paliativa. Por este motivo los resultados de la QETA se expresan en numerosos artículos como Respuesta Objetiva (RO) que es la suma de las RC más las RP. En el caso de RDF sólo nos referimos a RC. En un amplio metaanálisis sobre tratamiento con QETA, la RO con esta técnica se sitúa en el 35% siendo el porcentaje de RC muy bajo.⁴⁶

TABLA 17: Tabla comparativa de la respuesta local completa obtenida en las principales series publicadas con tratamientos locorregionales del CHC

AUTOR	TECNICA	Características del Tumor y % de RC	
(109)Livraghi (Tumores pequeños)	RDF	≤2 cm / 97,2%	
(110)Livraghi (Tumores grandes)	RDF		3 a 5 cm/71% ,>5cm / 25%
(71)Lencioni	RDF		< 5 cm / 83,3%
(111)Zavaglia	RDF		3 a 5 cm / 63%
(48) Llovet*	TAQE		Okuda I y II / 1%
(47) Lo ⁺	TAQE		Okuda I y II / 0%
(49)Precision V	TAQE		BCLC A/B / 27%
(112)Golfieri	TAQE		< 5 cm / 42,6%
(96)Kang	TAQE + RDF		< 5 cm / 96%
(113)Shibata	TAQE + RDF	≤3cm/100 %	
(88)Lencioni	TAQE + RDF		3 a 7 cm / 70 %
(92)Veltri	TAQE + RDF		< 5 cm/ 85 % , > 5 cm/ 45%
URBANO	TAQE + RDF	≤ 3 cm / 100 %	3-5cm/83,3%,>5cm/ 46,1%

*RO del 30%, ⁺RO 39%. RO = Respuesta Objetiva (sumas de respuesta parcial más respuesta completa)

En nuestro análisis el tamaño tumoral tiene una fuerte asociación estadística con el grado de respuesta local al tratamiento ($p = 0,0001$) de manera que a medida que aumenta el tamaño tumoral la posibilidad de respuesta completa disminuye. Estos datos son concordantes con la literatura publicada.⁴⁴ La localización yuxtavascular del tumor afecta negativamente a la respuesta y también tiene significación estadística ($p = 0,0021$). Presumiblemente el efecto radiador que los vasos sanguíneos tienen al dispersar el calor de la RDF y al disminuir su efectividad podría verse compensado, al menos en parte, por la embolización previa y ésta ha sido una de nuestras intenciones al combinar ambos tratamientos. Cuando el tumor está en contacto con un vaso de primer orden como la vena cava o las ramas principales de las venas porta o suprahepáticas, el

efecto de dispersión térmica no puede ser completamente compensado con la embolización tumoral previa.

El estadio tumoral sí que ha sido un factor definitivo a la hora de obtener RC ($p = 0,0001$), lo cual es lógico pues en el estadio B de la clasificación BCLC los tumores son más grandes y más numerosos que en el estadio A.

Los niveles séricos iniciales de AFP (< 100 ng/ml o > 100 ng/ml) y el grado de captación de lipiodol no influyeron en la respuesta al tratamiento.

TABLA 18: Variables predictivas de respuesta local en nuestro estudio

Variable		Valor p
<i>Tamaño tumoral</i>	<3 cm, ≥ 3 y <5 , ≥ 5 cm	0,0001
<i>Estadio tumoral</i>	BCLA-A / BCLA – B	0,0001
<i>Localización del tumor</i>	Yuxtavascul ar / No yuxtavascul ar	0,0021
<i>Localización del tumor</i>	Subcapsular / Centrohepático	0,4335
<i>Niveles séricos de AFP</i>	≤ 100 / > 100 ng/ml	0,1247
<i>Captación de lipiodol</i>	NO / Leve / Intensa	0,3066

Progresión local del tumor

La persistencia o aparición de realce vascular dentro o en contacto directo con la zona previamente ablacionada, detectado durante los estudios de seguimiento mediante TC o RM con contraste, se define como progresión local del tumor.¹⁰⁴ Este fenómeno se explica por la persistencia en el nódulo tratado de tumor viable, que puede no ser detectada inicialmente pero que se pone de manifiesto a lo largo del seguimiento, o bien por el desarrollo y crecimiento de los micronódulos satélites que no se vieron afectados por el tratamiento.¹¹⁴

En los 99 pacientes de nuestra serie con seguimiento la progresión local solo ocurrió en 3 casos (3%) (Fig. 49); en un paciente el tumor medía 3 cm, tenía localización

yuxtadiafragmática e histológicamente era poco diferenciado. Este paciente además de recidiva local tuvo simultáneamente recidiva a distancia en forma de segundo nódulo. Los otros dos pacientes con progresión local tenían originalmente tumores mayores de 3 cm, uno de ellos era un tumor de 46 mm adyacente a la vena porta izquierda y otro un tumor de 5 cm de localización centrohepática.

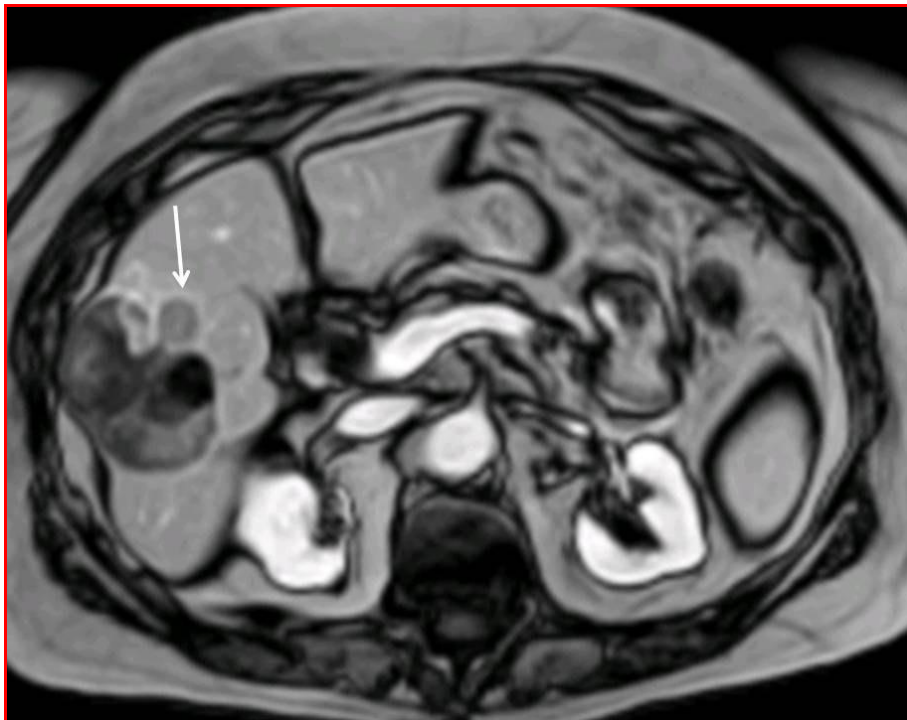


Figura 49. Tumor de 5 cm que sufrió recidiva local (flecha) 31 meses después del tratamiento combinado. RM con contraste.

Ningún tumor menor de 3 cm tuvo progresión local a lo largo del seguimiento, lo que confirma nuestros resultados previos de RC inicial en el 100% de tumores menores de 3 cm. Las comparaciones de nuestros resultados se establecieron fundamentalmente con series de pacientes tratados con RDF o con combinación de RDF más QETA pero no con la QETA aislada por ser un tratamiento paliativo con un porcentaje de necrosis tumoral a priori poco predecible y una tasa de respuesta local completa escasa. En la literatura las tasas publicadas de progresión local para tumores tratados exclusivamente con RDF son muy dispares y varían entre el 2 y el 60%.^{115,116}

En las series de tratamiento exclusivamente percutáneo de los autores más reconocidos la progresión local es del 0,9% en el mejor de los casos y para CHC ≤ 2 cm;¹⁰⁹ Nosotros

obtuvimos los mismos resultados pero para CHC entre 3 y 5 cm, siendo 0% las progresiones locales de los nódulos < de 3 cm. Para tumores \leq 5 cm Lencioni tiene una progresión local del 4% al año y del 10% a los 3 años.⁷¹

La progresión local del tumor a 1 – 3 y 5 años en nuestra serie fue del 1%, 3% y 3%, respectivamente. Yamakado realiza tratamiento combinado de QETA seguido de RDF y publica una serie de características muy similares a la nuestra con unos resultados superponibles. Comunica 3 progresiones locales sobre 104 pacientes tratados mediante técnica combinada.⁹¹

En el hígado cirrótico se produce el “efecto horno” debido al efecto de aislante térmico que tiene el tejido fibroso que rodea a tejido tumoral. Este efecto es beneficioso al favorecer una difusión más homogénea de la RDF consiguiendo que el área tratada sea más extensa y se circunscriba a los límites del tumor; sin embargo este mismo efecto aislante es responsable de producir un calentamiento subletal en los márgenes del tumor que puede ser el causante de que los micronódulos satélites, presentes en muchos CHC, sigan siendo viables después de la ablación.⁷² Opinamos que con la combinación de QETA y RDF los nódulos satélites, muchas veces no detectables por técnicas de imagen, son destruidos por la QETA a pesar de que puedan sobrevivir a la RDF y por esta razón podría explicarse, al menos en parte, la baja tasa de progresión local que tienen los tumores tratados con técnica combinada frente a los tratados aisladamente con RDF o con QETA.

Recidiva tumoral

Consideramos recidiva tumoral la aparición de un nuevo foco de CHC en una localización distinta a la inicialmente tratada.¹⁰⁴ En nuestra serie la recidiva se produjo en el 40,2% de los pacientes con RC inicial (35 de los 87 pacientes con RC). Treinta pacientes desarrollaron uno o varios nódulos a distancia (un paciente además tuvo simultáneamente recidiva local); 4 pacientes desarrollaron invasión vascular tumoral de la vena porta, en tres de forma aislada y en uno asociado a recidiva multinodular; en dos pacientes la recidiva debutó como metástasis extrahepática aislada (una ósea y una cerebral) estando el hígado aparentemente libre de enfermedad en el momento de la recidiva. Lo más frecuente fue la recidiva uni o multinodular en segmentos hepáticos distintos del originalmente tratado. Hay que señalar que 27 de los 50 pacientes que no

han presentado recidiva al finalizar el seguimiento tenían un tiempo de seguimiento inferior a 22 meses y se encontraban vivos con RC o bien habían fallecido encontrándose en RC en el momento del exitus.

La recidiva tumoral tardía en el CHC tratado es la norma y si los pacientes sobrevivieran el tiempo suficiente se produciría posiblemente en una cifra próxima al 100% de los casos. Es independiente del tratamiento previamente realizado sobre el nódulo original y además es un factor predictivo negativo que influye sobre la supervivencia global del paciente.¹¹⁴ La recidiva después de la resección quirúrgica se establece en el mejor de los casos en un 70% a los 5 años.⁹ Para pacientes tratados con RDF o en nuestro caso tratados con RDF más QETA, la recidiva ocurre de igual forma que para los pacientes tratados con cirugía.

La recidiva tardía durante el seguimiento del CHC tratado es el patrón evolutivo más habitual de esta enfermedad pero no se puede por el momento predecir cuándo y a qué pacientes afectará. Se está realizando un gran esfuerzo de investigación para tratar de descubrir marcadores biológicos que nos puedan indicar qué pacientes están más predispuestos a sufrirla y por otro lado hay numerosos ensayos clínicos en curso en los que se pretende añadir un fármaco adyuvante a los tratamientos radicales para intentar evitar o disminuir la posibilidad de recidiva tardía. Por el momento, el CHC debe considerarse como una enfermedad crónica y debe someterse a estrictos controles de seguimiento, siendo recomendable una estrategia agresiva del tratamiento de las recidivas mediante terapias locorreregionales.^{117,118}

Tiempo transcurrido hasta la recidiva

Como se ha comentado en el apartado anterior, una respuesta local completa es factor predictivo de supervivencia y esto implica que dicha respuesta sea mantenida en el tiempo.

En 9 de los 35 pacientes con recidiva ésta ocurrió antes del año y en 12 pacientes apareció entre uno y dos años y en otros 14 la recidiva ocurrió pasados dos años del inicio del tratamiento. El tiempo medio para la aparición de recidiva fue de 22,14 meses. Hay que diferenciar entre recidiva precoz, que ocurre semanas o meses después del tratamiento, y recidiva tardía, que ocurre más de dos años después de finalizado el tratamiento. En el primer caso, se explica por la presencia de micrometástasis o focos

tumorales no detectados y que existían ya pero que quedaron fuera del campo de tratamiento. La recidiva tardía puede deberse al desarrollo de un nuevo tumor independiente del original; es decir, una segunda lesión primaria o nódulo metacrónico que aparece en un segmento hepático distinto al tratado.¹¹⁹

Análisis moleculares y genómicos realizados en CHC resecaados quirúrgicamente han demostrado que el 60 – 70 % de las recidivas son realmente metástasis verdaderas del tumor original; sin embargo, el 30 – 40 % restante corresponden a nuevas estirpes tumorales diferentes de la tratada. Este último grupo casi siempre se corresponde con recidivas tardías aparecidas más de 2 años después de la realización del tratamiento.^{120,121}

Supervivencia global

Intentar prolongar la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma y tratados mediante terapia combinada de RDF mas QETA ha sido el objetivo primario de este trabajo. La supervivencia global de los pacientes de nuestra serie se ha estudiado analizando el tiempo que transcurre hasta la muerte de todos los pacientes tratados, independientemente de cuál sea la causa del exitus, incluyendo tanto los que fallecen por progresión del tumor como los que fallecen por otras causas. El análisis de la probabilidad acumulada de supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier. La supervivencia se estima globalmente para los 99 pacientes sobre los que se completó el seguimiento.

Las tasas de supervivencia obtenidas han sido del 84% al año, 65,7% a los dos años, 49,3% a los 3 años y del 28,7% a los 5 años. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 34 meses.

De los 51 pacientes que habían fallecido al finalizar el seguimiento sólo 22 lo hicieron por causa del tumor. El resto de los fallecidos se debieron a complicaciones de la hepatopatía (n=15), causas no relacionadas (n=10), complicaciones del tratamiento (n=2) y complicaciones del trasplante (n=2). En el momento del exitus 20 pacientes estaban en RC, 27 tenían progresión del tumor y 4 tenían enfermedad tumoral estable; de los 15 pacientes fallecidos por complicaciones de la cirrosis 9 lo hicieron consecuencia de una hemorragia digestiva, 5 por el fracaso hepático secundario a la enfermedad de base y uno por una sepsis. Doce de estos 15 pacientes tenían su

enfermedad tumoral en RC en el momento del fallecimiento. Es además llamativo el hecho de que 10 pacientes fallecieron por causas distintas de la hepatopatía o de la progresión tumoral. 8 de estos pacientes también estaban en RC en el momento del exitus, 4 fallecieron por ICC, 4 por patología respiratoria, uno por las complicaciones de una fractura de cadera y uno por la progresión de un cáncer de próstata. Estos datos nos ayudan a explicar porqué a pesar de conseguir controlar la enfermedad tumoral mediante el tratamiento combinado de QETA y RDF las cifras de supervivencia finales no son acordes con las del control de la enfermedad tumoral.

Al igual que otros autores^{13,66,91,122} nosotros podemos concluir que la supervivencia del CHC depende de factores tumorales y de la propia cirrosis y que las características particulares de cada caso van a ser determinantes para el resultado final.

Se han estudiado 16 variables diferentes y su potencial influencia sobre la supervivencia global. Para ello estratificamos la muestra en función de las diferentes características de los pacientes y de los tumores. Se realiza una comparación de las curvas a través del test de Wilcoxon. Sólo se encontró significación estadística para dos de ellas, el estadio funcional hepático Child-Pugh del paciente ($p = 0,0123$) y el grado de diferenciación histológica del tumor ($p = 0,0079$). Mediante el modelo de regresión de Cox se determinó el riesgo proporcional de morir para las variables que muestran diferenciación estadísticamente significativa.

En cualquier instante durante todo el período de seguimiento los pacientes con función hepática grado B de Child-Pugh tienen 2,63 veces más riesgo de exitus que los pacientes Child A; de la misma manera, los pacientes CHC indiferenciado tienen 3,4 veces más riesgo de fallecer que los que tienen un CHC bien diferenciado.

El estadio del tumor, el tamaño tumoral y la localización yuxtavascular que son variables con influencia significativa en cuanto a la respuesta local al tratamiento no lo son en cuanto a la supervivencia global. La respuesta inicial al tratamiento y la aparición o no de recidiva durante el seguimiento tampoco tienen influencia sobre la supervivencia en nuestra serie. Esto va en contra de algunos trabajos publicados en los que la respuesta inicial al tratamiento era determinante de mayor supervivencia;^(56, 59) sin embargo, en esos trabajos solamente se incluyen pacientes en estadio precoz mientras que nuestra serie está compuesta por pacientes en estadio precoz y en estadio intermedio.

Sexo, edad, niveles séricos de AFP, número de nódulos, captación de lipiodol, número de sesiones de RDF y número de sesiones de QETA fueron factores para los que no hemos encontrado significación estadística y que no influyen en la supervivencia final del paciente. Nuestros datos son concordantes con los de otros autores que también han realizado tratamiento combinado con RDF más QETA y tampoco encuentran asociación entre estas variables y la supervivencia.^{92,93,95,123} Respecto a la literatura coincidimos en la menor esperanza de supervivencia para los pacientes con estadio funcional hepático Child B.

Comparando nuestros datos de supervivencia final con los publicados para tumores en estadio precoz tratados únicamente con RDF se constata que las cifras se aproximan (tabla 19).

Tabla 19: Comparativo de las tasas de supervivencia en los 11 trabajos publicados hasta el momento con series de pacientes con CHC que fueron tratados mediante combinación de QETA y RDF

Autor/Año	Child	n	Tamaño Tm ^(*)	%Supervivencia 1-2-3-4-5 a ^(**)
(92)Veltri/ 05	A/B	46	4,9 (3 a 8) cm	89,7 - 67,1 - Ø - Ø - Ø
(123)Liao/08	A/B	36	58,9 (3 a 12) cm	84 - 57 - Ø - Ø - Ø
(107)Peng/10	A/B	120	< 7 cm	93 - 83 - 75 - Ø - 50
(93)Yamaguiwa/08	A/B	115	< 5 cm	CLIP II 73% 3a,CLIP I 70% 5a
(95)Kagawa/10	A	62	< 5 cm	100 - Ø - 94,8 - Ø - 64,6
(91)Yamakado/08	A	104	< 5 cm	98 - Ø - 94 - Ø - 75
(124)Morimoto/10	A/B	18	3,6 (2,9-4,3) cm	100 - 93 - 93 - Ø - Ø
(96)Kang/09	A/B/C	50	2,4 (1,5-4,5) cm	100 - Ø - 79,7 - Ø - Ø
(113)Shibata/09	A/B	46	1,7 (0,9 - 3) cm	100 - 100 - 84,8 - 72,7 - Ø
(125)Shiraishi/08	A	12	2,7 (1,6-3,3) cm	100 - 92 - 83 - Ø - Ø
(94)Kim/11	-	83	< 3 cm	93 - Ø - 72 - Ø - 63
URBANO	A/B	103	3,8 (1,5-15) cm	84,1 - 65,7 - 49,3 - 40,3 - 28,7

* Existe alguna serie más publicada pero no analizan supervivencia sólo respuesta local.

(*) Tm = tumoral, (**) a = años

El Hospital Clínico de Barcelona publicó una supervivencia global del 87 %, 51 % y 27 % a uno, tres y cinco años.⁵⁹ Nosotros, para un grupo de pacientes con enfermedad más extensa, obtenemos cifras del 84 %, 49% y 28 % a uno, tres y cinco años. Existen pues indicios que apoyan la hipótesis de que el tratamiento combinado es más eficaz que la monoterapia con RDF o QETA.

Por otro lado en el CHC en estadio intermedio donde por el momento el tratamiento ortodoxo es la QETA aislada, tiene unos resultados de supervivencia inferiores a nuestra serie de tratamiento combinado. Tanto en los estudios randomizados ya clásicos del año 2002^{47,48} como en series más recientes en las que la QETA se realiza con microesferas portadoras de fármaco,^{49,126} las tasas de supervivencia oscilan entre el 57 y 65 % al primer año y el 31 al 51% al segundo año; en nuestra serie estas cifras son del 84 % y 65 % al primer y segundo año. El tratamiento combinado también tiene indicios de mejor supervivencia cuando se aplica a CHC en estadio intermedio.

Supervivencia específica del CHC

La supervivencia específica del CHC no debe ser nunca nuestro objetivo primario pues no mide la realidad final de la serie estudiada. Si es útil como objetivo secundario pues da una idea de la eficacia y éxito técnico del tratamiento realizado.⁶⁶

De los 99 pacientes con seguimiento completo se realiza un análisis de la supervivencia en aquellos que fallecieron específicamente por causa de su CHC. Al igual que para la supervivencia global, se obtuvo la curva de supervivencia específica para el CHC según el método de Kaplan-Meier y se estratificó la muestra según las mismas variables que se han utilizado para la supervivencia global. Se realizó la comparación de las curvas según el test de Wilcoxon. Las tasas de supervivencia específica obtenidas en nuestra serie han sido del 93,4 % al año, 85,2 % a los dos años, 78,7 % a los 3 años y del 55,2 % a los 5 años.

Con respecto a las variables que predicen supervivencia, para el caso de la supervivencia específica del CHC, se objetivó que el grado de Child no tiene significación estadística; sin embargo, ahora es el número de nódulos la variable que influye significativamente. La diferenciación histológica del tumor también es estadísticamente significativa para el caso de la supervivencia específica ($p = 0,0097$) y además con respecto a la supervivencia global muestra una intensificación de su significado estadístico. Todos

pacientes que fallecieron por CHC tenían infección por el VHC; no falleció ningún paciente por causa del CHC cuya hepatopatía de base tuviera un origen distinto a la hepatitis C. La infección VHC influye en la supervivencia específica ($p = 0,0545$). Lógicamente los pacientes sin recidiva tumoral no fallecen por el CHC; por tanto, la recidiva tiene una gran influencia en la supervivencia específica ($p = 0,0004$). El tamaño tumoral y el grado de captación de lipiodol tienen indicios pero sin llegar a ser estadísticamente significativos.

Al igual que para la supervivencia global, mediante el modelo de regresión de Cox se determina el riesgo proporcional de exitus para las dos variables que muestran diferenciación estadísticamente significativa.

El grupo de pacientes con 3 o 4 nódulos tienen peor supervivencia que el grupo de pacientes con 1 o 2 nódulos. Los pacientes que fallecen por CHC y tienen 3 o 4 nódulos tienen un riesgo de fallecer 3,4 veces superior al de los pacientes con 1 o 2 nódulos.

Los pacientes que fallecen por CHC y tienen un tumor poco diferenciado o indiferenciado tienen un riesgo de morir 4,9 veces superior al de los pacientes con tumor bien diferenciado.

En las 11 series publicadas hasta el momento de tratamiento combinado mediante QETA y RDF que analizan la supervivencia (tabla 19) sólo 4 de ellas especifican con claridad en el apartado de material y métodos que para el análisis de supervivencia se incluyen todas las causas de muerte relacionadas o no con el CHC. Aunque en todos estos trabajos hablan de "*over all survival*"; es decir, supervivencia global, la realidad no está clara y lo que algunos autores definen como supervivencia global es en realidad la supervivencia específica del CHC. De esta manera se explicarían, al menos en parte, algunos de los buenos resultados que publican estos trabajos. Hay además uno de estos trabajos que explícitamente aclara que se censuran las muertes no relacionadas con CHC para realizar el análisis de supervivencia;⁹⁵ aunque publica sus datos con el epígrafe de supervivencia global es en realidad supervivencia específica lo que ha analizando. Este autor para tumores menores de 5 cm (2,4 cm de media) consigue unas cifras de supervivencia específica de 100%, 94,8% y 64,6 % a uno, tres y 5 años. Nosotros obtenemos cifras de 93,4 %, 78,7 % y 55,2 % para tumores de hasta 15 cm y hasta 4 nódulos por paciente.

6.- RESUMEN

RESUMEN

Introducción

El hepatocarcinoma representa el 90% de los tumores primarios del hígado. Es un tumor cuya prevalencia mundial está en aumento debido fundamentalmente a las infecciones por los virus de la hepatitis B y C. Según la Sociedad Española de Oncología la incidencia en España de este tumor es de 12 casos nuevos/100. 000 habitantes/año y se espera que siga aumentando al menos hasta el año 2030.

Es un tumor silente que cuando se manifiesta clínicamente se encuentra ya en fase avanzada e incurable. La probabilidad de que un paciente cirrótico desarrolle un CHC es del 20% a los 5 años. Por este motivo se han establecido programas de seguimiento mediante ecografía semestral con los que se está consiguiendo un diagnóstico precoz de la enfermedad.

No existe un consenso a nivel mundial sobre cuál es el mejor sistema de estadificación para este tumor. Las clasificaciones TNM y OKUDA fueron las más utilizadas pero están en desuso debido a que no consideran los datos de función hepática ni el estado del paciente. La clasificación BCLC es actualmente la más utilizada y la que recomienda la AASLD por ser la única que vincula la estadificación al tratamiento y al pronóstico.

En las fases precoces de la enfermedad los tratamientos radicales curativos son los indicados mediante cirugía, ablación con RDF o trasplante hepático. En estadios intermedios de tumores multinodulares con buena función hepática y sin invasión vascular ni metástasis a distancia la QETA he demostrado ser efectiva como tratamiento paliativo que aumenta la supervivencia. La clasificación BCLC no contempla la posibilidad de tratamientos combinados o multimodalidad de manera que para cada estadio propone una única opción terapéutica.

Objetivos

Valorar si la terapia combinada de QETA y RDF en el CHC en estadio precoz e intermedio es más efectiva que la terapia aislada con RDF o bien con QETA.

Pacientes y Métodos

Durante 9 años y 4 meses (2001 – 2010) se diagnosticaron 433 pacientes con CHC en el H.U Fundación Jiménez Díaz. Se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva para tratamiento combinado mediante RDF y QETA todos aquellos que cumplieran los criterios de inclusión previamente establecidos: pacientes mayores de 18 años y menores de 85 años con diagnóstico confirmado para CHC, buen estado general y función hepática conservada (Child-Pugh A5, A6 y B7); estadio tumoral A o B de la clasificación BCLC y no candidatos a cirugía. Se excluyeron pacientes con enfermedad extrahepática o invasiones vasculares tumorales, pacientes con ascitis y pacientes con comorbilidades graves y esperanza de vida reducida.

Se aplicó de manera simultánea durante una única sesión terapéutica la embolización transarterial y la termoablación percutánea con RDF. Si el nódulo era mayor de 3 cm o era una recidiva se asoció QETA a la RDF; si el nódulo era único y menor de 3 cm se realizó embolización simple con lipiodol.

La respuesta al tratamiento se monitorizó con TC o RM con contraste a los 3 meses del tratamiento y luego de forma periódica. La valoración de la respuesta al tratamiento se hizo según los criterios RECIST modificados, publicados en las guías de la AASLD y aceptados por en NIH.

Resultados

Los 103 pacientes con CHC se trataron mediante combinación simultánea de RDF y QETA o embolización simple del tumor; 71 hombres y 32 mujeres con edad media de 67,4 años (rango 43 a 84); 75 pacientes en estadio A y 28 en estadio B; 13 tenían una función hepática Child B7 y el resto eran Child A. La principal causa de la hepatopatía crónica fue la infección por VHC; 22 pacientes habían padecido previamente o desarrollaron después otras neoplasias diferentes del CHC; 8 pacientes fueron trasplantados y conocemos el resultado de la anatomía patológica del explante.

Se trataron un total de 165 tumores con una media de 1,6 tumores por paciente (rango 1 a 4 tumores); 22 de los tumores correspondieron a recidivas a distancia aparecidas durante el seguimiento. El tamaño medio de los nódulos tumorales fue 38 mm (rango 15

a 150 mm); 66 tumores tenían localización subcapsular hepática, 37 de ellos eran además subdiafragmáticos; 17 tumores estaban en contacto o muy próximos a algún vaso hepático principal.

Se realizaron 133 sesiones de RDF percutánea con una media de 1,29 sesiones por paciente. Se emplearon electrodos monopolares, tanto expansibles como rectos refrigerados. Se realizaron 202 embolizaciones transarteriales; 81 fueron embolizaciones simples sólo con lipiodol y 121 fueron QETA, empleando adriamicina como fármaco citotóxico vehiculado por lipiodol o por microesferas de PVA calibradas y precargadas de fármaco.

Se obtuvo un 6,9 % de complicaciones (4,9% complicaciones mayores) y una mortalidad atribuible al tratamiento del 1%. Hay seguimiento completo hasta el fallecimiento del paciente o cierre del estudio (noviembre 2010) en 99 de los 103 casos. Seguimiento medio de 29,15 meses.

Respecto a la respuesta local se consiguió RC en el 100% de los tumores ≤ 3 cm, 83,3% en tumores > 3 y ≤ 5 cm 46,1% para tumores > 5 cm. El estadio tumoral, el tamaño tumoral y la proximidad a grandes vasos fueron las 3 variables estadísticamente significativas en términos de respuesta local. La progresión local del tumor ocurrió tardíamente sólo en 3 de los tumores con RC inicial. Durante el seguimiento, 35 de los 87 pacientes con RC inicial desarrollaron recidiva tumoral en forma de segundos tumores en áreas hepáticas diferentes a las previamente tratadas, invasión vascular tumoral o metástasis a distancia. El tiempo medio de recidiva fue de 22,14 meses (rango 5 a 59 meses).

La supervivencia global (incluyendo el exitus por cualquier causa) fue del 84,1%, 65,9%, 49,3%, 28,7% y 22% al año, dos años, 3 años, 5 años y 7 años, respectivamente. La causa de muerte fue progresión tumoral en 22 pacientes, complicaciones de la cirrosis en 15, causas no relacionadas en 10 y complicaciones del trasplante o del tratamiento combinado en 4; 48 pacientes están vivos al finalizar el estudio. De 16 variables diferentes estudiadas sólo influyeron significativamente en la supervivencia global el estadio funcional hepático según la escala de Child-Pugh y el grado de diferenciación histológica del tumor.

Discusión

El CHC es en el mundo el sexto tumor más frecuente y el tercero más letal. Aparece en pacientes con hepatopatía crónica evolucionada asociada con gran frecuencia a HT portal por lo que el tratamiento quirúrgico convencional sólo es aplicable a un porcentaje pequeño de pacientes. Por otro lado, el trasplante hepático está condicionado por la falta de donantes y la quimioterapia sistémica no es eficaz nada más que para las fases muy avanzadas.

La clasificación y estadificación utilizada en Occidente para el CHC es el sistema BCLC que vincula el estadiaje al pronóstico y propone además una opción terapéutica. Este sistema únicamente considera una sola posibilidad de tratamiento (monoterapia) según el estadio del tumor. RDF en tumores precoces y QETA en tumores intermedios. Se sabe que la QETA puede aplicarse en estadios precoces o como adyuvancia al trasplante y también sabemos que la RDF puede emplearse en tumores mayores de 3 cm aunque no sean éstas las recomendaciones de la BCLC. También se ha demostrado *in vitro* y clínicamente que la RDF y la embolización o quimioembolización tienen efecto sinérgico potenciándose mutuamente y supliendo algunas de las limitaciones que aisladamente tienen cada una de estas dos técnicas. Basándonos en esto y con la aprobación del Comité Ético de nuestro hospital se ha realizado tratamiento combinado a 103 pacientes consecutivos.

Al comparar nuestra serie con la literatura actual se ha verificado que la combinación de los dos tratamientos tiene un claro impacto en la respuesta local al tumor sin que exista un aumento significativo en la tasa de complicaciones. Las complicaciones y mortalidad en nuestra serie se mantuvieron dentro de los porcentajes recomendados por las diferentes guías clínicas tanto para la RDF como para la QETA aisladas. Para los CHC en estadio intermedio se obtuvo una tasa de supervivencia global mejor que la publicada para QETA sola. Para tumores en estadio precoz se obtuvo el 100% de RC local con 0% de recidivas locales; sin embargo, para estos pacientes la supervivencia global no mejoró respecto a lo publicado.

7. Conclusiones

CONCLUSIONES

- 1.- La radiofrecuencia y la QETA tienen efecto sinérgico potenciándose mutuamente con lo que aumenta el volumen e intensidad de la ablación tumoral.
- 2.- El tratamiento del CHC en estadio precoz o intermedio mediante la combinación simultánea de QETA y de RDF tiene un impacto significativo en la respuesta local consiguiendo una mayor tasa inicial de respuestas completas con disminución significativa de las progresiones locales. La combinación de ambos tratamientos no aumenta la morbimortalidad derivada de los mismos.
- 3.- En los CHC en estadio intermedio el tratamiento combinado obtuvo supervivencias mejores que las publicadas para la QETA sola.
- 4.- En los CHC en estadio precoz la embolización previa a la RDF aumenta la efectividad de ésta; en CHC < 3 cm se obtuvo 100% de RC y el 0% de progresión local.
- 5.- La fluoroscopia como guía de punción transhepática resulto especialmente útil en los tumores de localización subfrénica.
- 6.- Las recidivas tumorales tardías y a distancia del área tratada no parecen estar influenciadas por el tratamiento; ocurren de forma similar cuando se realizan otros tratamientos radicales (resección quirúrgica o RDF).
- 7.- La supervivencia final del CHC depende de factores tumorales y de la propia hepatopatía crónica. Las características particulares de cada paciente van a ser determinantes para el resultado final.

8.- BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Mortality database. Available from: URL: <http://www.who.int/whosis/en>.
2. Ribes J., Cleries R., Borrás J., Galceran J., Bosch F.X. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in the interval 1980-1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 865-72.
3. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16.
4. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-76.
5. Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B., Waked I., Taylor-Robinson S.D. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300-8.
6. Morgan T.R., Mandayam S., Jamal M.M. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S87-96.
7. Seitz H.K., Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006; 387: 349-60.
8. Schutte K., Bornschein J., Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009; 27: 80-92.
9. Nathan H., Schulick R.D., Choti M.A., Pawlik T.M. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 249: 799-805.
10. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-22.
11. Sherman M. The resurrection of alpha-fetoprotein. *J Hepatol*. 2010; 52: 939-40.
12. Ren F.Y., Piao X.X., Jin A.L. Efficacy of ultrasonography and alpha-fetoprotein on early detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4656-9.
13. Bruix J., Sherman M. AASLD Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
14. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M. *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
15. Forner A., Vilana R., Ayuso C. *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.
16. Kamel I.R., Choti M.A., Horton K.M. *et al.* Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization. *Radiology* 2003; 227: 752-7.

17. Marrero J.A., Hussain H.K., Nghiem H.V., Umar R., Fontana R.J., Lok A.S. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005; 11: 281-9.
18. Sherman M. The radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 610-612.
19. Leoni S P.F., Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, Bolondi L. 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.
20. Piscaglia F L.R., Sagrini E, Pina CD, Cioni D, Vidili G, Bolondi L. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 531-550.
21. Ichikawa T., Saito K., Yoshioka N. *et al.* Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol* 2010; 45: 133-41.
22. Bolondi L., Gaiani S., Celli N. *et al.* Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 27-34.
23. Liu L.P., Dong B.W., Yu X.L., Liang P., Zhang D.K., An L.C. Focal hypoechoic tumors of fatty liver: characterization of conventional and contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 1133-42.
24. Wang P., Meng Z.Q., Chen Z. *et al.* Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 541-6.
25. Farinati F., Marino D., De Giorgio M. *et al.* Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 524-32.
26. Kemmer N., Neff G., Kaiser T. *et al.* An analysis of the UNOS liver transplant registry: high serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006; 12: 1519-22.
27. Durazo F.A., Blatt L.M., Corey W.G. *et al.* Des-gamma-carboxyprothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1541-8.
28. Kalinski T., Roessner A. Hepatocellular carcinoma: pathology and liver biopsy. *Dig Dis* 2009; 27: 102-8.
29. Meier V., Ramadori G. Clinical staging of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2009; 27: 131-41.

30. Camma C., Di Marco V., Cabibbo G. *et al.* Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 62-75.
31. Marrero J.A., Fontana R.J., Barrat A. *et al.* Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an american cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-16.
32. Llovet JM B.C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
33. Grieco A., Pompili M., Caminiti G. *et al.* Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single italian centre. *Gut* 2005; 54: 411-8.
34. Cillo U., Bassanello M., Vitale A. *et al.* The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124-31.
35. Collette S., Bonnetain F., Paoletti X. *et al.* Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 2008; 19: 1117-26.
36. De Giorgi V., Monaco A., Worchech A. *et al.* Gene profiling, biomarkers and pathways characterizing HCV-related hepatocellular carcinoma. *J Transp Med* 2009; 7: 85.
37. Wang X.W., Thorgeirsson S.S. Transcriptome analysis of liver cancer: ready for the clinic? *J Hepatol* 2009; 50: 1062-4.
38. Cucchetti A., Ercolani G., Vivarelli M. *et al.* Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009; 250: 922-8.
39. Jonas S., Bechstein W.O., Steinmuller T. *et al.* Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080-6.
40. Mazzaferro V R.E., Doci R, Andreola S, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Eng J Med* 1996; 14: 693-9.
41. Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D. *et al.* Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-40.
42. Bouza C., Lopez-Cuadrado T., Alcazar R., Saz-Parkinson Z., Amate J.M. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 31.
43. Chen M.S., Li J.Q., Zheng Y. *et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8.

44. Crocetti L D.B.T., Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33(1): 11-17.
45. Lencioni R., Cioni D., Pina C.D., Crocetti L. Hepatocellular carcinoma: new options for image-guided ablation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2010; 17, 399-403.
46. Llovet J.M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
47. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71.
48. Llovet J.M., Real M.I., Montana X. *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
49. Lammer J M.K., Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovas Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52. .
50. Malagari K., Pomoni M., Kelekis A. *et al.* Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 541-51.
51. Liapi E G.J. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1234-46.
52. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
53. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
54. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60.
55. Riaz A M.F., Kulik LM, Nikolaidis P *et al.* Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA* 2010; 303: 1062-9.
56. Takahashi S., Kudo M., Chung H. *et al.* Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1: 98-103.

-
57. De Giorgio M V.S., Cohen E, Armellini E, et al. Prediction of progression-free survival in patients presenting with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Liver Transpl* 2010; 16: 503-12.
58. Llovet J.M., Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S20-37.
59. Sala M., Llovet J.M., Vilana R. *et al.* Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-60.
60. Morimoto M., Numata K., Sugimori K. *et al.* Successful initial ablation therapy contributes to survival in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1003-9.
61. Liang P., Dong B., Yu X. *et al.* Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology* 2005; 235: 299-307.
62. Livraghi T., Festi D., Monti F., Salmi A., Vettori C. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986; 161: 309-12.
63. Cho Y.K., Kim J.K., Kim M.Y., Rhim H., Han J.K. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453-9.
64. 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.
65. McWilliams J.P., Yamamoto S., Raman S.S. *et al.* Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: S204-13.
66. Llovet J.M., Di Bisceglie A.M., Bruix J. *et al.* Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
67. Gervais D.A., Goldberg S.N., Brown D.B., Soulen M.C., Millward S.F., Rajan D.K. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 3-8.
68. Lu D.S., Yu N.C., Raman S.S. *et al.* Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005; 234: 954-60.
69. Tateishi R., Shiina S., Teratani T. *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201-9.
70. Brillet P.Y., Paradis V., Brancatelli G. *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. *Am J Roentgenol* 2006; 186: S296-305.

71. Lencioni R., Cioni D., Crocetti L. *et al.* Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234: 961-7.
72. Mertyna P., Hines-Peralta A., Liu Z.J., Halpern E., Goldberg W., Goldberg S.N. Radiofrequency ablation: variability in heat sensitivity in tumors and tissues. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 647-54.
73. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E *et al* . Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. . *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 269-280.
74. Varela M, Real MI, Burrel M *et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads. Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatology* 2007; 46: 474-481.
75. Reyes D V.J., Kamel I, Azad N, Wahlin T, Toberson M, Choti M, Geschwind JF. Single-Center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2009; 15: 526-532.
76. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer* 1990; 66: 1897-903.
77. Nakamura H., Hashimoto T., Oi H., Sawada S. Iodized oil in the portal vein after arterial embolization. *Radiology* 1988; 167: 415-7.
78. Nakamura H., Hashimoto T., Oi H. *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma by segmental hepatic artery injection of adriamycin-in-oil emulsion with overflow to segmental portal veins. *Acta Radiol* 1990; 31: 347-9.
79. Wiersinga W.J., Jansen M.C., Straatsburg I.H. *et al.* Lesion progression with time and the effect of vascular occlusion following radiofrequency ablation of the liver. *Br J Surg* 2003; 90: 306-12.
80. Morimoto M., Numata K., Nozawa A. *et al.* Radiofrequency ablation of the liver: extended effect of transcatheter arterial embolization with iodized oil and gelatin sponge on histopathologic changes during follow-up in a pig model. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 1716-24.
81. de Baere T., Deschamps F., Briggs P. *et al.* Hepatic malignancies: percutaneous radiofrequency ablation during percutaneous portal or hepatic vein occlusion. *Radiology* 2008; 248: 1056-66.
82. Mostafa E.M., Ganguli S., Faintuch S., Mertyna P., Goldberg S.N. Optimal strategies for combining transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation in rabbit VX2 hepatic tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1740-8.
83. Vanagas T., Gulbinas A., Pundzius J., Barauskas G. Radiofrequency ablation of liver tumors (I): biological background. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46: 13-7.

-
84. Kruskal J.B., Oliver B., Huertas J.C., Goldberg S.N. Dynamic intrahepatic flow and cellular alterations during radiofrequency ablation of liver tissue in mice. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1193-201.
85. Ahmed M., Liu Z., Lukyanov A.N. *et al.* Combination radiofrequency ablation with intratumoral liposomal doxorubicin: effect on drug accumulation and coagulation in multiple tissues and tumor types in animals. *Radiology* 2005; 235: 469-77.
86. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2039-49.
87. Sergio A., Cristofori C., Cardin R. *et al.* Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 914-21.
88. Lencioni R., Crocetti L., Petruzzi P. *et al.* Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol* 2008; 49: 217-22.
89. Kobayashi M., Ikeda K., Kawamura Y. *et al.* Randomized controlled trial for the efficacy of hepatic arterial occlusion during radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma--direct ablative effects and a long-term outcome. *Liver Int* 2007; 27: 353-9.
90. Kadivar F., Soulen M.C. Enhancing ablation: synergies with regional and systemic therapies. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: S251-6.
91. Yamakado K., Nakatsuka A., Takaki H. *et al.* Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247: 260-6.
92. Veltri A., Moretto P., Doriguzzi A., Pagano E., Carrara G., Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006; 16: 661-9.
93. Yamagiwa K., Shiraki K., Yamakado K. *et al.* Survival rates according to the Cancer of the Liver Italian Program scores of 345 hepatocellular carcinoma patients after multimodality treatments during a 10-year period in a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 482-90.
94. Kim JW, Kim JH., Won HJ, Shin YM, Yoon HK, Sung KB, Kim PN. Hepatocellular carcinomas 2-3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone. *Eur J Radiol.* 2011; Feb 24 Epub ahead of print.
95. Kagawa T., Koizumi J., Kojima S. *et al.* Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection. *Cancer* 2010; 116: 3638-44.
96. Kang S.G., Yoon C.J., Jeong S.H. *et al.* Single-session combined therapy with chemoembolization and radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma less than or equal to 5 cm: a preliminary study. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1570-7.

97. Wang Y.B., Chen M.H., Yan K., Yang W., Dai Y., Yin S.S. Quality of life after radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with transcatheter arterial chemoembolization alone. *Qual Life Res* 2007; 16: 389-97.
98. Kim H.O., Kim J.S., Shin Y.M., Ryu J.S., Lee Y.S., Lee S.G. Evaluation of metabolic characteristics and viability of lipiodolized hepatocellular carcinomas using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2010; 51: 1849-56.
99. Ni Y., Mulier S., Miao Y., Michel L., Marchal G. A review of the general aspects of radiofrequency ablation. *Abdom Imaging* 2005; 30: 381-400.
100. Huang JW H.-a.R., Croome P, Yan LN, Wu H, Chen ZY, Prasoon P, Zeng Y. Surgical vs percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in dangerous locations. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 123-9.
101. Kim H.O., Kim S.K., Son B.H. *et al.* Intraoperative radiofrequency ablation with or without tumorectomy for hepatocellular carcinoma in locations difficult for a percutaneous approach. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 591-6.
102. de Baere T., Dromain C., Lapeyre M. *et al.* Artificially induced pneumothorax for percutaneous transthoracic radiofrequency ablation of tumors in the hepatic dome: initial experience. *Radiology* 2005; 236: 666-70.
103. Bachellier P., Ayav A., Pai M. *et al.* Laparoscopic liver resection assisted with radiofrequency. *Am J Surg* 2007; 193: 427-30.
104. Goldberg S.N., Grassi C.J., Cardella J.F. *et al.* Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: S377-90.
105. Brown D.B., Cardella J.F., Sacks D. *et al.* Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: S219-S226, S226 e1-10.
106. Clark T.W. Complications of hepatic chemoembolization. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23: 119-25.
107. Peng Z.W., Chen M.S., Liang H.H. *et al.* A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 257-63.
108. Ravaioli M., Grazi G.L., Ercolani G. *et al.* Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1780-6.
109. Livraghi T., Meloni F., Di Stasi M. *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.

-
110. Livraghi T., Goldberg S.N., Lazzaroni S. *et al.* Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-8.
111. Zavaglia C., Corso R., Rampoldi A. *et al.* Is percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma a safe procedure? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 196-201.
112. Golfieri R C.A., Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in obtaining tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology*. 2011; 53: 1580 - 9.
113. Shibata T., Isoda H., Hirokawa Y., Arizono S., Shimada K., Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009; 252: 905-13.
114. Ng K.K., Poon R.T., Lo C.M., Yuen J., Tso W.K., Fan S.T. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 183-91.
115. 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.
116. Machi J., Bueno R.S., Wong L.L. Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2005; 29: 1364-73.
117. Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, et al. Combining Clinical, Pathology, and Gene Expression Data to Predict Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140:1501-1512
118. Feng YX Wang T, Deng YZ, et al. Sorafenib suppresses postsurgical recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma in an orthotopic mouse model. *Hepatology* 2011; 53: 483-92.
119. Sherman M. Recurrence of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 2045-7.
120. Nakata T., Seki N., Miwa S. *et al.* Identification of genes associated with multiple nodules in hepatocellular carcinoma using cDNA microarray: multicentric occurrence or intrahepatic metastasis? *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 865-72.
121. Cheung S.T., Chen X., Guan X.Y. *et al.* Identify metastasis-associated genes in hepatocellular carcinoma through clonality delineation for multinodular tumor. *Cancer Res* 2002; 62: 4711-21.
122. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, Lencioni L. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: aviable evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treatment Reviews* 2011; 37; 212 - 20.

123. Liao G.S., Yu C.Y., Shih M.L. *et al.* Radiofrequency ablation after transarterial embolization as therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 61-6.

124. Morimoto M., Numata K., Kondou M., Nozaki A., Morita S., Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452-60.

125. Shiraishi R., Yamasaki T., Saeki I. *et al.* Pilot study of combination therapy with transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and percutaneous radiofrequency ablation during occlusion of hepatic blood flow for hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 311-6.

126. Dhanasekaran R., Kooby D.A., Staley C.A., Kauh J.S., Khanna V., Kim H.S. Prognostic factors for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization with doxorubicin drug-eluting beads: a preliminary study. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 174-80.

9.- ANEXOS

ANEXO I



Capio
Comité Ético de Investigación Clínica



FUNDACION
Jiménez Díaz
Capio

INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dr. D. Javier Bécares Martínez, Secretario del COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA DE LA FUNDACION JIMENEZ DIAZ-UTE

CERTIFICA:

Que en la reunión del CEIC-FJD que tuvo lugar el 23 de febrero de 2010 se evaluó y finalmente se decidió:

A P R O B A R

La propuesta del DR. JOSE URBANO GARCIA para que se realice el estudio observacional titulado "Carcinoma hepatocelular en estadio precoz e intermedio: tratamiento combinado mediante radiofrecuenci y quimioembolización" el cual está previsto que sea dirigido en la Fundación Jiménez Díaz-UTE por el Dr. José Urbano García del Servicio de Radiología Vascul ar e Intervencionista.

Además, hace constar que:

1. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real decreto 223/2004 y Decreto 38/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIC sea válida.
2. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
3. El CEIC-FJD, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas BPC.
4. La composición actual del CEIC-FJD es la siguiente:

Dr. Juan Carlos Acebes Cachafeiro, Médico Asistencial
 Dra. M^a José Almodóvar Carreón, Farmacéutica de Atención Primaria
 Dra. Carmen Ayuso García, Médico Asistencial, Miembro Comité de Investigación.
 Dra. Macarena Bonilla Porras, (Vicepresidenta), Farmacéutica de la FJD
 Dr. Javier Bécares Martínez, (Secretario), Farmacéutico de la FJD
 Dr. Orenco Bosch Esteve, (Presidente), Médico Asistencial
 Dr. Emilio Calvo Crespo (Presidente en funciones), Médico Asistencial.
 Dña. Teresa Castillo Sánchez, DUE
 Dr. Ricardo Fernández Roblas, Médico Asistencial
 Dr. Raimundo Gutiérrez Fonseca, Médico Asistencial.
 Dra. Ana Leal Orozco, (Secretaría Suplente), Médico Asistencial
 Dra. Ana León Carbonero, Médico Asistencial
 D. José Angel Martínez Peláez, Lego no vinculado a la institución
 D. Manuel Matamoros Fernández, Lego no vinculada a la institución
 D. Luis Ortega Alba, Abogado
 Dr. Javier Plaza Aranz, Médico Asistencial
 Dr. Germán Peces Barba, Médico Asistencial, Miembro Comité de Investigación
 Dra. Francisca Rodríguez Hervás, Médico de Atención Primaria
 Dr. Francisco Javier Ruiz Hernández, Médico Asistencial
 Dra. Aranzazu Sancho López, Farmacóloga Clínica
 Dr. Fernando Suárez Sipman, Médico Asistencial

Lo que firmo en Madrid a 23 de febrero de 2010

Fdo. Dr. Javier Bécares Martínez



EO 07/2010

Anexo de los Revisores Clínicos, 2 - 20040-Madrid
Teléfono: 91 5443700 - e-mail: ceic@fjd.es

ANEXO II**FUNDACIÓN JIMENEZ DÍAZ - CAPIO****Radiología Vascular e Intervencionista****DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO PERCUTANEO DE TUMORES HEPÁTICOS****D.****Nº H****FN:****¿Qué le vamos a hacer?**

- Usted padece un tumor hepático que por diversas razones no es, a priori, susceptible de cirugía. El tratamiento que le ofrecemos a continuación está científicamente demostrado que puede ser curativo en algunos casos y en el resto produce un control local de la enfermedad.
- Guiándonos por técnicas de imagen (ecografía, TAC, fluoroscopia) conseguimos dirigir una aguja de fino calibre hasta el nódulo hepático que queremos tratar. Usaremos anestesia local en el punto de punción y sedación /anestesia intravenosa. Una vez que confirmamos que la aguja está en el centro del tumor aplicaremos a través de la misma el tratamiento con el que se pretende destruir las células malignas respetando el tejido hepático sano. Son varias las posibilidades terapéuticas que elegiremos (ondas de **Radiofrecuencia**, microondas, crioterapia...).
- En base a las características de su lesión y del estado de la función hepática puede ser necesaria mas de una sesión de tratamiento y también es habitual que este tratamiento se combine (en el mismo día o en días diferentes) con **Quimioemolización** del hígado que es un cateterismo de la arteria hepática para depositar directamente en el hígado diversos fármacos que destruirán su tumor.
- En algunos pocos casos este es el tratamiento previo a un trasplante hepático.

La duración aproximada de esta intervención es de 1 a 3 horas.

Los resultados que se obtienen compensan los posibles riesgos que a continuación le exponemos.

¿Que riesgos tiene?

- **Complicaciones Menores :**

- . Reacción vasovagal (lipotimia) en 1/20 casos. Tenemos todos los medios necesarios para tratarla y detectarla precozmente.
- . Sangrado por el sitio de la punción (hematoma).
- . Como consecuencia de la intervención (necrosis del tumor), se puede presentar malestar, fiebre y dolor que persisten entre 3 y 15 días y suelen ceder con tratamiento médico. Ocurre en 1: 3 pacientes.

- **Complicaciones Mayores:**

Ocurren entre un 5 - 8% de los casos y van ligadas al grado de deterioro previo que sufra el funcionamiento de su hígado así como a la ubicación particular de cada tumor dentro del hígado.

- . Hemorragia interna, 1:100 casos. Puede requerir transfusión, cateterismo hepático y excepcionalmente cirugía.
- . Insuficiencia hepática, más debido a su hepatopatía crónica de base que a la técnica realizada.
- . Trombosis de alguno de los vasos del hígado.
- . Oclusión parcial de las vías biliares.
- . Perforación de la vesícula, el colon o el estómago
- . Este tratamiento aunque es mucho más seguro que la cirugía abierta convencional tiene una mortalidad perioperatoria de **1%**.

De todas formas, si ocurriera cualquier complicación no dude que todos los medios médicos de este Centro están dispuestos para intentar solucionarlas.

- **Riesgos relacionados con sus circunstancias y/o enfermedades personales específicas:**

¿Que otras alternativas hay?

En algunos casos es posible el trasplante hepático, en otros la cirugía y la tercera alternativa es la quimioembolización.

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.

Declaraciones y firmas

D. _____, CON D.N.I. _____ he sido informado suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos y complicaciones. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del **paciente**

Fecha / / 201_

D./D^a. _____, CON D.N.I. _____ y en calidad de _____ he sido informado suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento.

Firma del **tutor o familiar**

Fecha ___/___/ 201_

Dr. _____, he informado al paciente y al tutor o familiar, del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar, explicándose los riesgos y complicaciones posibles.

Firma del **médico responsable**

Fecha ___/___/ 201_

GLOSARIO

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alfa-Fetoproteína
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
Ca	Abreviatura de Cancer o Carcinoma
CHC	Carcinoma Hepatocelular
EAP	Edema Agudo de Pulmón
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
F	French (unidad de medida del calibre de los catéteres angiográficos)
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
JNCI	<i>Journal of National Cancer Institute</i>
LOE	Lesión Ocupante de Espacio
NIH	<i>National Cancer Institute</i> . Instituto del cáncer de los Estados Unidos
PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina
Performance Status	Estado de Rendimiento
PVA	Polivinil alcohol
RC	Respuesta Completa
RP	Respuesta Parcial
RO	Respuesta Objetiva
RDF	Radiofrecuencia
RM	Resonancia Magnética
ETA	Embolización Transarterial
QETA	Quimioembolización Transarterial
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TCMD	Tomografía Computerizada Multidetector
TIPS	<i>Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>

