

PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN ESTADIO 0 DE BCLC. CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA. COMPARACIÓN DE TERAPIAS ABLATIVAS PERCUTÁNEAS.

CHARACTERISTICS AND SURVIVAL OF STAGE 0 BCLC HEPATOCELLULAR CARCINOMA. COMPARISON OF PERCUTANEOUS ABLATIVE THERAPIES.

M. Abanades Tercero, M. Romero-Gutiérrez, C. González de Frutos, T. Artaza Varasa, G. de la Cruz Pérez, J. J. Sánchez Ruano, G. Gigante González-Aleja, J. D. Castro Limo, C. San Román Gutiérrez, C. Vicente Hernández, R. Á. Gómez Rodríguez

*Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo*

RESUMEN

Introducción: El estadio 0 del carcinoma hepatocelular (CHC) incluye tumores ≤ 2 cm, Child-Pugh A, ECOG 0. Los tratamientos recomendados son ablación y resección hepática (RH).

Material y método: Estudio observacional descriptivo de pacientes con CHC en estadio 0 (enero 2004–octubre 2019).

Resultados: De 364 pacientes con CHC, 38 (10,4%) estaban en estadio 0. Varones: 81,6%. Mediana de edad: 69 años. Etiología de hepatopatía más frecuente: VHC (50%) y alcohol (34,2%). La sospecha diagnóstica se estableció por cribado en 92,1%. El tratamiento inicial fue: 84,3% ablación percutánea (etanolización 47,4%,

radiofrecuencia 34,3% y microondas 2,6%), 10,4% RH, y 5,3% no tratados. Se trasplantaron 10,5%. Hubo complicaciones en 5 pacientes (13,2%): 2 diseminaciones cutáneas, 1 hemoperitoneo y colecistitis química, 2 colecciones postquirúrgicas. La mediana de seguimiento fue 49,2 (3,9–117,8) meses. La mediana de supervivencia global fue 73,9 \pm 5 meses, con un 47,4% de éxitus (8 causa extrahepática y 10 hepática). Supervivencia acumulada: al año 100%, a los 3 años 84,1% y a los 5 años 72,4%. La alfa-fetoproteína (AFP) y la bilirrubina (BR) fueron factores predictores independientes de supervivencia. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con ablación percutánea (excluyendo puente al trasplante hepático) fue del 66,9 \pm 5,2 para etanolización vs 76,1 \pm 7,9 para radiofrecuencia/microondas ($p=0,53$).

Conclusiones: El 10,4% de los CHC se diagnosticaron en estadio 0. El tratamiento inicial principal fue la ablación. Las complicaciones fueron poco frecuentes. La AFP y la BR fueron factores predictores de supervivencia. No se observaron diferencias en la supervivencia entre los tratamientos ablativos.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular, cirrosis hepática, estadificación BCLC, resección hepática, ablación.

TRABAJO ENVIADO: 25/02/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 24/06/2021

CORRESPONDENCIA:

Marta Romero Gutiérrez
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital Universitario de Toledo.
Av. del Río Guadiana, s/n. 45007 Toledo
m.romero.gutierrez@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Stage 0 of hepatocellular carcinoma (HCC) includes tumors ≤ 2 cm, Child-Pugh A, ECOG 0. The recommended treatments are ablation and surgical resection (SR).

Material and method: Descriptive observational study of patients with stage 0 HCC (January 2004 – October 2019).

Results: Of 364 patients with HCC, 38 (10.4%) were in stage 0. Men: 81.6%. Median age: 69 years. The most frequent etiology of liver disease: HCV (50%) and alcohol (34.2%). The diagnostic suspicion was established by screening in 92.1%. The initial treatment was: 84.3% percutaneous ablation (ethanolization 47.4%, radiofrequency 34.3% and microwave 2.6%), 10.4% SR, and 5.3% untreated. 10.5% were transplanted. There were complications in 5 patients (13.2%): 2 cutaneous disseminations, 1 hemoperitoneum and chemical cholecystitis, 2 postsurgical collections. The average follow-up was 49.2 (3.9–117.8) months. The median overall survival was 73.9 ± 5 months, with 47.4% death (8 extrahepatic and 10 hepatic causes). Cumulative survival: 100% at 1 year, 84.1% at 3 years, and 72.4% at 5 years. Alpha-fetoprotein (AFP) and bilirubin (BR) were independent predictors of survival. Median survival of patients treated with percutaneous ablation (excluding bridge to liver transplantation) was 66.9 ± 5.2 for ethanolization vs 76.1 ± 7.9 for radiofrequency / microwave ($p = 0.53$).

Conclusions: 10.4% of HCC were diagnosed in stage 0. The main initial treatment was ablation. Complications were rare. AFP and BR were predictors of survival. No differences in survival were observed between ablative treatments.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, BCLC staging, liver resection, ablation.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa de cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial y la principal causa de mortalidad en pacientes cirróticos¹.

El sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) relaciona cada estadio tumoral con su tratamiento y pronóstico, que están definidos por variables relacionadas con la carga tumoral, la función hepática y la sintomatología asociada al tumor. En 2003, el BCLC incluyó el estadio 0 o muy precoz² de-

finido como carcinoma in situ que corresponde a un tumor único menor o igual a 2cm, sin invasión vascular/satélites, en pacientes con Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, y función hepática preservada (Child-Pugh A). El diagnóstico en esta etapa está muy relacionado con la implementación de programas de cribado con ecografía cada 6 meses en pacientes de alto riesgo: cirrosis estadio A o B de Child-Pugh; infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) con riesgo intermedio o alto, acorde con el sistema de puntuación PAGE-B (platelet, age, gender, hepatitis B); no cirróticos en estadio fibrosis 3 independientemente de la etiología³. El aumento de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) como causa de hepatopatía, podría dificultar el diagnóstico en el estadio muy precoz, por la dificultad de obtener un examen ecográfico óptimo en el contexto de la obesidad que suelen tener estos pacientes. Por este motivo, están en estudio otras posibilidades como la realización de tomografía computarizada (TC), o resonancia magnética (RM), y/o la determinación de alfa-fetoproteína (AFP), así como estrategias de diagnóstico precoz de hepatopatía crónica en pacientes con factores de riesgo para EHNA. En el momento actual no están definidas estas recomendaciones en nuestro medio⁴.

El trasplante hepático (TH) es un tratamiento integral en pacientes con cirrosis hepática y CHC que cumplen los criterios de Milán. No obstante, se aplica a una seleccionada proporción de pacientes, empleando en ocasiones la quimioembolización transarterial (TACE) y/o la ablación percutánea como puente al TH. Los tratamientos de elección en este estadio son la resección hepática (RH) y la ablación.

La supervivencia a los 5 años del CHC en estadio 0 varía entre 50 y 75%⁵. Algunos estudios muestran que la RH tiene una supervivencia libre de tumor mayor que la ablación. Sin embargo, esta diferencia de supervivencia global podría solventarse con ablaciones repetidas en pequeñas recurrencias tumorales^{6,7}. Otros estudios obtienen una supervivencia global similar en ambos grupos⁸. La ablación percutánea ofrece ventajas como una menor estancia hospitalaria, menor necesidad de transfusión y menos complicaciones. En la RH se logra mayor control local del tumor, así como información histológica sobre la existencia de criterios de mal pronóstico⁵.

No hay estudios en nuestro medio focalizados en pacientes con CHC en estadio muy precoz de BCLC, y los publicados a nivel mundial están dirigidos principalmente a la comparación de los tratamientos reco-

mendados^{5,6-8}. El objetivo principal de nuestro estudio es analizar las características, el tratamiento, las complicaciones, y la supervivencia de estos pacientes en la práctica clínica habitual de un hospital terciario, así como comparar los resultados de las distintas terapias ablativas, y evaluar potenciales factores predictores de supervivencia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo de pacientes con CHC en estadio 0 de BCLC. Se recogieron consecutivamente 364 pacientes diagnosticados de CHC en nuestro servicio desde enero de 2004 a octubre de 2019. Se incluyeron los 38 pacientes en estadio 0 de BCLC, de los que se analizaron retrospectivamente los siguientes grupos de variables:

- Datos epidemiológicos y clínicos.
- Método diagnóstico y estadificación.
 - La estrategia de cribado fue mediante ecografía abdominal realizada por personal experto del servicio de digestivo en pacientes con cirrosis cada 6 meses y ecografía anual en pacientes con VHB. En el resto de hepatopatías se realizó ecografía cada 1-2 años según la decisión del clínico responsable.
 - Se estudió el comportamiento dinámico del nódulo en las diferentes pruebas de imagen con contraste (ecografía con contraste SonoVue®, TC con contraste y RM con gadolinio). Se definió como comportamiento típico para CHC en pacientes con cirrosis hepática la hipervascularización en fase arterial, con lavado en fases venosa portal y/o tardía^{3,9}.
 - El grado de diferenciación del CHC se definió como bien, moderada o pobremente diferenciado¹⁰.
- Tratamiento. Se siguieron las recomendaciones del sistema BCLC respecto a la estrategia terapéutica. Para el TH los pacientes se remitieron a un centro de referencia. Para la elección del tipo de terapia ablativa, se valoraron las características de la lesión y del paciente, se consideró de primera elección la radiofrecuencia (RF) frente a la inyección percutánea de alcohol (IPA).
 - RF y microondas: disponemos de RF desde noviembre de 2007. Se empleó la aguja LeVeen® (Boston Scientific) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se realizó por digestivo guiada por ecografía si era visible en esta técnica o por radiología intervencionista guiada por TC si no era visible en

la ecografía. La ablación por microondas fue realizada por radiología intervencionista. Se requirió sedación por anestesia en todos los pacientes

- IPA: se realizó por digestivo con control ecográfico. La cantidad de etanol utilizado y el número de sesiones dependía del tamaño del nódulo. Se utilizó anestesia local con mepivacaína, en ocasiones midazolam a dosis bajas como ansiolítico y petidina o fentanilo como analgésico intravenoso. En algún paciente se recurrió a la inserción de más de una aguja de forma simultánea para conseguir una mejor distribución del etanol.

Tras cada sesión de terapia percutánea se realizaba una ecografía de contraste ecográfico de segunda generación (SonoVue®), y en caso de hallar tumor viable se repetía el tratamiento percutáneo dirigido a la zona de tejido viable¹¹. Tras completar el tratamiento mediante IPA o RF, se realizaba una TC con contraste al mes. Se definió respuesta completa como la ausencia de áreas de realce tumoral, lo que refleja una necrosis tisular completa. El fracaso del tratamiento se definió como la persistencia de la captación de contraste dentro de la zona tumoral después de completar el tratamiento.

- Evolución, supervivencia, factores predictores de supervivencia. Comparación de las terapias ablativas.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa SPSS versión 22. Las variables categóricas se describen en número absoluto y porcentaje del total. Las variables cuantitativas se expresan con media, mediana y rango intercuartil. Para el análisis y comparación de la supervivencia entre grupos se empleó el método de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. Además, se calcularon los hazard ratios ajustados correspondientes a los factores cuyo efecto sobre la supervivencia fue significativo según esa prueba. Para ello se ajustó un modelo de regresión de Cox. La comparación de las características basales de los grupos de terapias ablativas se realizó mediante la prueba exacta de Fisher para porcentajes y mediante la "U" de Mann Whitney para variables cuantitativas.

RESULTADOS

Características epidemiológicas y clínicas

De los 364 pacientes diagnosticados de CHC en el periodo de inclusión, 38 estaban en estadio 0 de la BCLC (10,4%). El 81,6% eran varones. La mediana de edad fue de 69 años. La causa más frecuente de hepato-

patía fue el virus de la hepatitis C (VHC) (50%), seguido del enolismo (34,2%). El 52,6% presentaba datos de hipertensión portal (HTP). El 18,4% presentaba diabetes mellitus (DM). El 26,3% de los pacientes presentó otra neoplasia al diagnóstico o en el seguimiento. **Tabla 1.**

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas

Edad (mediana y rango) años	69 (45,5-84,7)
Sexo	Varones: 81,6%
Raza	Blanca: 100%
VIH	0
Seguimiento previo	92,1%
Etiología hepatopatía:	
• VHC	50%
• Enólica	34,2%
• Enólica + VHC	5,4%
• VHB	2,6%
• Hemocromatosis hereditaria	2,6%
• EHNA	2,6%
• Idiopática	2,6%
Cirrosis	97,4%*
Child- Pugh:	
• A 5 puntos	84,2%
• A 6 puntos	15,8%
HTP	52,6%
• Varices esófago-gástricas	19 pacientes
• GPVH> 10mmHg	1 paciente
Otras neoplasias:	26,3%
• Pulmón	2 pacientes
• Colangiocarcinoma	2 pacientes
• Faringe	2 pacientes
• Linfoma	1 pacientes
• Renal	1 pacientes
• Próstata	1 pacientes
• Colon	1 pacientes
Diagnóstico CHC:	
• Imagen radiológica típica	71,1%
• Cito-histología	28,9%
IMC (17 pacientes) (media±DE)	26,9 ± 3,3
Bilirrubina (media±DE) mg/dl	0,9 ± 0,5
Albumina (media±DE) g/dl	4,1± 0,4
AST (media±DE) U/L	69,3± 68,8
ALT (media±DE) U/L	67,6± 77,4
GGT (media±DE) U/L	114,5± 126,4
FA (media±DE) U/L	97,5± 43,9
Creatinina (media±DE) mg/dl	0,9± 0,3
Sodio (media±DE) mEq/L	140,9± 2,5
INR (media±DE)	1± 0,1
Plaquetas (media±DE) x10 ³ μ3	117,9± 60,5

*Sin cirrosis un paciente VHC con fibrosis 0 en biopsia hepática.

VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C, EHNA: esteatohepatitis no alcohólica, HTP: hipertensión portal, GPVH: gradiente de presión venosa hepática, VIH: virus inmunodeficiencia humana, CHC: carcinoma

hepatocelular, IMC: índice de masa corporal, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, GGT: gamma glutamil transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina, INR: international randomized ratio.

Características tumorales y diagnóstico

La mediana del tamaño del nódulo fue de 16 (11-20) mm. La sospecha diagnóstica se estableció por estrategia de cribado en el 92,1%.

Todos los nódulos excepto 3 eran visibles en la ecografía (92,1%), en esos pacientes se realizó TC por alta sospecha de CHC sin lesión visible en ecografía; uno presentaba una AFP de 196 ng/ml y otros 2 tenían mala ventana ecográfica con parénquima muy heterogéneo. Se realizó TC a 35 pacientes, siendo visible en 28 (80%). Se efectuó RM en 24 pacientes objetivando la lesión en 23 (95,8%).

El método diagnóstico fue por criterios de imagen compatibles con CHC en el 71,1%. **Tabla 2.**

Tabla 2. Características tumorales

Tamaño nódulo (mediana, rango) mm	16 (11-20)
Nódulos visibles en ecografía (38 pacientes)	92,1%
• Comportamiento radiológico típico en ecografía Sonovue® (17 pacientes)	48,5%
Nódulos visibles en TC (35 pacientes)	80%
• Comportamiento radiológico típico	64,3%
Nódulos visibles en RM (24 pacientes)	95,8%
• Comportamiento radiológico típico	73,9%
AFP ng/ml (mediana, rango) (32 pacientes)	4,2 (0-539)
Obtención cito-histología CHC (20 pacientes)	PAAF/ microbiopsia: 60% Pieza resección quirúrgica: 25% Explante hepático: 15%*
Grado diferenciación:	
• Bien diferenciado	65%
• Moderadamente diferenciado	35%

*Uno de los pacientes trasplantado tenía PAAF/microbiopsia previa.

Tratamiento

El tratamiento inicial principal fue la ablación percutánea en el 84,3%, ya fuese intención curativa o como puente a un potencial TH: el 47,4% se trató con IPA con una mediana de 3 sesiones (rango 1-5), seguido

de la RF en el 34,3% con una mediana 1 sesión (rango 1-2), y de microondas guiado por TC en el 2,6% (1 sesión). En el 10,5% se realizó RH, y en el 5,2% no se realizó tratamiento (1 por negativa del paciente y otro por edad y comorbilidades). Del total de terapias ablativas percutáneas, en el 40,6% se realizó con intención inicial de tratamiento puente al TH.

Se realizó TH en 4 pacientes (10,5%), de los 13 que fueron remitidos para valoración a un centro de referencia. El 100% de los trasplantados había recibido tratamiento previo con IPA.

Se produjeron complicaciones en 5 pacientes (13,2%): 2 diseminaciones cutáneas tras IPA y RF, tratada en 1 caso con resección cutánea y posterior TH al año, y en otro con sorafenib por recidiva intrahepática concomitante; 2 colecciones postquirúrgicas resueltas espontáneamente; 1 hemoperitoneo y colecistitis química tras IPA resueltos de forma conservadora.

El riesgo de diseminación cutánea en nuestro estudio por paciente fue de 6,3%, y por procedimiento ablativo del 3,3%. De los 2 pacientes que presentaron esta complicación, 1 se había tratado con 2 sesiones de terapia ablativa y punción aspiración con aguja fina (PAAF) previa, y otro con 3 sesiones.

El 45,9% requirió otra terapia secuencial, que se efectuó según las recomendaciones de BCLC y las características del paciente, siendo sorafenib en el 21,6%.

Evolución y supervivencia

La mediana de seguimiento fue 49,2 (rango 3,9–117,8) meses. La respuesta al tratamiento inicial fue remisión en el 52,8%, recidiva en el 36,1% (<2 años 22,2%, entre 2-5 años 5,5%, >5 años 8,3%), y ausencia de respuesta en el 11,1%.

La mediana de supervivencia global fue de 73,9±5 meses, con un 47,4% de éxitus (8 por causa extrahepática y 10 por causa hepática). La supervivencia acumulada al año fue del 100%, a los 3 años 84,1% y a los 5 años 72,4%.

En el análisis de factores predictores de supervivencia por el método de Kaplan Meier, se incluyeron edad, sexo, etiología de la hepatopatía de base, coexistencia de otros tumores, DM, localización y tamaño del nódulo, histología y parámetros analíticos: bilirrubina (BR), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), albúmina, creatinina, plaquetas, AFP al diagnóstico. Solo fueron significativas las diferencias entre grupos formados según el

nivel de AFP y de BR. En el análisis multivariante por regresión de Cox, ambos fueron factores predictores independientes: AFP Hazard Ratio 1,004 (IC 95% 1,000-1,008); BR Hazard Ratio 3,319 (IC 95% 1,130-9,751).

Comparación de terapias ablativas

La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con ablación percutánea, excluyendo pacientes trasplantados, fue de 66,9 meses (IC95% 56,8 a 77,0) para IPA vs 76,1 meses (IC95% 60,5 a 91,6) para RF/microondas (p=0,53). **Figura 1.** En la comparación de las características basales de ambos grupos, solo se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en el número de sesiones: mediana de 1 (rango 1-2) para RF y de 2 (rango 1-5) para IPA (p<0,001) (**tabla 3**).

Tabla 3. Características basales de los pacientes tratados con IPA versus RF/microondas

CARACTERÍSTICAS	IPA (N=14)	RF/MICROONDAS (N=14)	P
Edad (mediana, rango)	71,4 56,5-84,7	68,9 45,5-80,2	0,246
Sexo (%) varones	64,3	78,6	0,678
Etiología (%) vírica	50	57,1	1
DM (%) sí	28,6	21,4	1
Otros cánceres (%) sí	14,3	28,6	0,648
IMC (mediana, rango)	24,1 21,7-29,4	25,8 22-34	0,429
Creatinina (mediana, rango) mg/dl	0,82 0,57-1,26	0,84 0,6-2,47	0,571
INR (mediana, rango)	1 0,9-1,2	1 1-1,5	0,265
Bilirrubina (mediana, rango) mg/dl	0,74 0,39-1,98	1 0,3-2,3	0,227
Albúmina (mediana, rango) g/dl	4,3 2,7-4,7	4,1 2,9-5,1	0,285
Plaquetas (mediana, rango) x10 ³	99,5 63-208	100 40-138	0,541
AFP (mediana, rango) ng/ml	6 2-196	4,20 3-47	0,830
Child-Pugh (mediana, rango)	5 5-6	5 5-6	0,963
MELD (mediana, rango)	8 7-11	8,5 7-22	0,427
Presencia de HTP (%)	42,9	57,1	1
Tamaño del nódulo principal (mediana, rango) mm	18,5 12-20	15,5 11-20	0,056
Histología (%)			
• Bien diferenciado	35,7	23,1	
• Moderadamente diferenciado	14,3	0	0,479

CARACTERÍSTICAS	IPA (N=14)	RF/MICROONDAS (N=14)	P
Número de sesiones (%)			
• 1	15,4	85,7	
• 2	38,5	14,3	
• >2	46,2	0	<0,001
Causa de éxitus (%) hepática	71,4	66,7	1

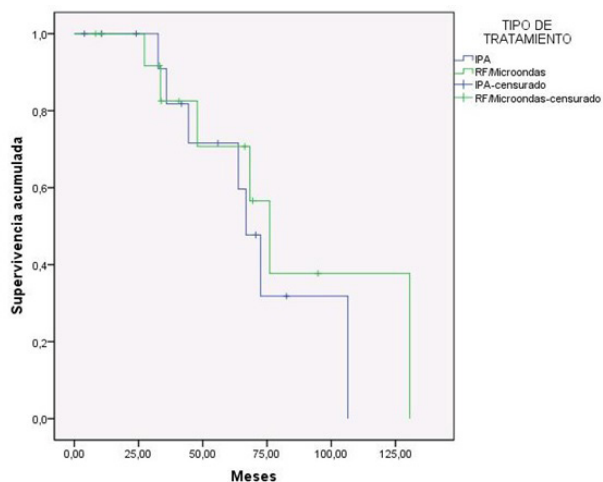


Figura 1. Supervivencia de las terapias ablativas

Mediana de seguimiento: 49,2 (3,9–117,8) meses. Mediana de supervivencia global: 66,9±5,2 meses para IPA vs 76,1±7,9 meses para RF/microondas (p=0,53).

DISCUSIÓN

El diagnóstico precoz del CHC se relaciona con un aumento de la posibilidad de un tratamiento potencialmente curativo y de la supervivencia^{1,3,12}. En nuestro estudio el 10,4% de los pacientes con CHC estaban en estadio muy precoz, similar al 5-10% descrito en países occidentales⁹ y al 11% de una serie nacional multicéntrica¹³.

El cribado semestral con ecografía abdominal realizada por personal experto es la prueba más coste-efectiva en la detección de CHC^{1,3,12,14}. El 92,1% de nuestros pacientes en estadio 0 se detectó dentro de programa de cribado. Las lesiones fueron visibles en un mayor porcentaje en la ecografía y la RMN (92,1% y 95,8% respectivamente), frente a la TC (80%). La RM tiene mayor sensibilidad en la detección de CHC de pequeño tamaño con una especificidad similar al TC¹⁵, sin embargo, la realización anual de estas pruebas de imagen es menos efectivo que semestral, y conlleva riesgo de radiación y aumento del coste¹⁴.

En nuestro estudio el diagnóstico se estableció por criterios de imagen en el 71,1%, con un mayor porcen-

taje de comportamiento típico en la RMN frente a la TC. La ecografía con contraste SonoVue® presentó un menor porcentaje de comportamiento típico, si bien consideramos que este dato no es directamente comparable porque solo se realizó en el 44% de los nódulos visibles, y habitualmente cuando no presentaba características típicas con las otras técnicas. El 28,9% se diagnosticó por cito-histología. Un estudio mostró que lesiones menores de 2 cm pueden no ser visibles o no presentar un comportamiento radiológico típico debido a la menor vascularización tumoral¹⁶.

En el estadio muy precoz los tratamientos de elección son la RH y la ablación¹. Pero en la práctica clínica, hasta un tercio de los pacientes no se correlaciona linealmente con las recomendaciones establecidas por las guías clínicas¹⁷. La decisión terapéutica debe ser individualizada según la edad, comorbilidad, localización del tumor, existencia de cirrosis e HTP, potencial opción a TH, tiempo en lista de espera de TH, preferencias del paciente, experiencia del centro, etc^{3,5,17}. Un reciente metaanálisis muestra que la RF está relacionada con mayor recidiva local y mortalidad por cáncer, y la cirugía con más complicaciones, sin encontrar diferencias en la supervivencia y en las tasas de mortalidad por otras causas¹⁸. En nuestro estudio, la ablación percutánea prevaleció sobre la RH (84,3% vs 10,5%). El número de pacientes con edad avanzada, la existencia de HTP en el 52,6%, las preferencias del paciente y la indicación inicial de ablación como terapia puente al TH en el 40,6% explican esta marcada diferencia. El hecho de que la HTP no sea en el momento presente una contraindicación para la RH de forma aislada³, y la posible inclusión en lista de TH de pacientes sometido a RH con alto riesgo de recidiva¹⁹ por el descenso de la lista de espera con la curación del VHC²⁰, probablemente harán que la indicación de RH aumente en nuestro centro. Pero en determinadas situaciones, como la pandemia por COVID-19, las terapias ablativas pueden ser de elección por su menor estancia hospitalaria y necesidad de UVI frente a RH²¹. Así como una herramienta fundamental como puente al TH en periodos de acceso más limitado a esta opción terapéutica²².

En cuanto a las complicaciones, en nuestro estudio destaca la diseminación cutánea en el 6,3% de los pacientes tratados con ablación percutánea. Se ha descrito una incidencia de siembra tumoral en el tracto de la aguja muy variable, desde 0,2-0,9%²³, hasta el 12% en series más pequeñas²⁴. No está claro si procedimientos previos al tratamiento ablativo como PAAF o microbiopsia pueden aumentar el riesgo de diseminación²⁵.

En nuestra serie, de los 2 pacientes que presentaron diseminación cutánea, en 1 se había realizado PAAF previa y habían recibido 2 y 3 sesiones de ablación. Esta complicación suele aparecer entre 3 y 12 meses después de la punción, pero se han descrito casos tras varios años²⁶. Limitar el número de punciones y evitarlas en lesiones subcapsulares disminuye el riesgo²⁷. Esta potencial complicación podría plantear evitar las ablaciones como terapia puente al TH en estas lesiones menores de 2cm, pero no lo consideramos adecuado dado que es el tiempo en lista de espera lo que determina la necesidad de este tratamiento y esta complicación no cambió la actitud en los pacientes que la presentaron, trasplantándose incluso 1 de ellos sin recurrencia posterior tras 32 meses de seguimiento.

La supervivencia a los 5 años del CHC en estadio 0 varía entre 50 y 75%⁵, con una mortalidad secundaria al tratamiento aplicado variable, siendo prácticamente nula para la ablación percutánea, del 1-3% para RH y 10% para TH^{12,17}. En nuestro estudio, la supervivencia a los 5 años fue del 72,4%, con una mortalidad en aproximadamente la mitad de los pacientes por causa extrahepática, lo que se justifica por la edad y comorbilidad de algunos pacientes, como es la presencia de otros cánceres en el 26,6%.

La AFP y BR fueron factores predictores de supervivencia independientes. La AFP basal y la disminución con el tratamiento se ha relacionado con mayor supervivencia²⁸. El gradiente albúmina-bilirrubina (ALBI) se ha asociado con la supervivencia tras el tratamiento percutáneo en estadio 0²⁹.

Dentro de las terapias ablativas la IPA fue más frecuente que la RF y microondas (48,5% frente 36,4%). Esto se debe a la disponibilidad más temprana de la IPA, mayor experiencia en IPA frente a RF³⁰, y a la limitación para RF y microondas en determinadas localizaciones (subcapsulares y adyacentes a estructuras vasculares o vesícula)³¹. En nuestro trabajo, no se obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia con las diferentes terapias ablativas. En la comparación de las características basales de ambos grupos, los pacientes tratados con IPA tenían edad más avanzada, pero sin una diferencia estadísticamente significativa, y el número de sesiones fue significativamente menor con RF. Por lo tanto, si bien la terapia con RF es la técnica ablativa de primera elección³, consideramos que la IPA sigue teniendo un papel terapéutico como terapia ablativa en el estadio 0 en pacientes no candidatos a RF, por sus resultados, su excelente tolerancia, y sus escasas complicaciones.

Las limitaciones principales de nuestro estudio son su carácter retrospectivo, el número de pacientes, y la procedencia de un solo centro.

En conclusión, el 10,4% de los CHC fue diagnosticado en estadio 0 de BCLC. La detección fue principalmente en programa de cribado. Preciso diagnóstico cito-histológico un tercio de los casos. La TC visualizó menos lesiones que la ecografía y la RM. El tratamiento inicial principal fue la ablación, como terapia puente o con intención curativa, sin diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de las distintas terapias ablativas utilizadas. Las complicaciones fueron poco frecuentes, sin olvidar el riesgo de diseminación del tratamiento percutáneo, pero que no condicionó la actitud posterior. La supervivencia fue similar a la publicada en estudios previos, siendo la AFP y la BR factores predictores de supervivencia. La mortalidad en más de la mitad de los pacientes fue por causa extrahepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2018; 391:1301-14.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003; 362(9399):1907-17.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2018; 69:182-236.
4. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abado J, Carrión JA et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*, 2018; 41(5):328-49.
5. Zhou Z, Lei J, Li B, Yan L, Wang W, Wei Y, et al. Liver resection and radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma cases (single nodule <2cm): a single-center study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014;26:339-44.
6. Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012; 56:412-8.
7. Huang J, Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Yan L, Wu H, Chen Z et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotics – a retrospective study of 1061 cases. *J Gastrointest Surg*, 2011; 15:311-20.
8. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2006; 243:321-8.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012; 69:182-236.
10. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*, 1954; 7:462-503.

11. Nicolau C, Vilana R, Bianchi L, Bru C. Early-stage hepatocellular carcinoma: the high accuracy of real-time contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of response to percutaneous treatment. *Eur Radiol*, 2007; 17 (Suppl 6):F80-8.
12. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018; 68(2):723-50.
13. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. *Med Clin*, 2017; 149(2):61-71.
14. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost Effectiveness of Alternative Surveillance Strategies for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008; 6(12):1418-24.
15. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2018; 67:401-21.
16. Yang JD. Detect or not to detect very early stage hepatocellular carcinoma? The western perspective. *Clin Mol Hepatol*, 2019; 25(4):335-43.
17. Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int*, 2016; 36:124-9.
18. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 3:CD011650.
19. Belghiti J, Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*, 2012; 1:71-82.
20. Berenguer M, de la Rosa Rodríguez G, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. *J Hepatol*, 2018; 69(4):966-8.
21. Sharma R, Pinato DJ. Management of Hepatocellular Cancer in the time of SARS-CoV-2. *Liver Int*, 2020; 40(8):1823-25.
22. Iavarone M, Sangiovanni A, Carrafiello G, Rossi G, Lampertico P. Management of hepatocellular carcinoma in the time of COVID-19. *Ann Oncol*, 2020; 31(8):1084-85.
23. Fonseca AZ, Santin S, Gomes LG, Waisberg J, Fontenelle-Ribeiro MA. Complications of radiofrequency ablation of hepatic tumors: Frequency and risk factors. *World J Hepatol*, 2014; 6(3):107-13.
24. Llovet JM, Vilana R, Brù C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2001; 33: 1124-9.
25. Shirai K, Tamai H, Shingaki N, Mori Y, Moribata K, Enomoto S et al. Clinical features and risk factors of extrahepatic seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2011; 41:738-45.
26. Lopez KT, Kuwada SK, Wong LL. Consequences of needle tract seeding of hepatocellular cancer after liver transplant. *Clin Transplant* 2013;27(4): 400-6.
27. Mendiratta-Lala M, Brook OR, Midkiff BD, Brennan DD, Thornton E, Faintuch S et al. Quality initiatives: strategies for anticipating and reducing complications and treatment failures in hepatic radiofrequency ablation. *RadioGraphics*, 2010; 30:1107-22.
28. Kao WY, Chiou YY, Hung HH, Su CW, Chou YH, Wu JC et al. Serum alpha-fetoprotein response can predict prognosis in hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation therapy. *Clin Radiol*, 2012; 67(5):429-36.
29. Oh IS, Sinn DH, Kang TW, Lee MW, Kang W, Gwak GY et al. Liver Function Assessment Using Albumin-Bilirubin Grade for Patients with Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma Treated with Radiofrequency Ablation. *Dig Dis Sci*, 2017; 62(11):3235-42.
30. Romero Gutiérrez M, Ruano Díaz L, Muñoz López D, Artaza Varasa T, González de Frutos C, Sánchez Ruano JJ et al. Tratamiento percutáneo del carcinoma hepatocelular en pacientes con edad avanzada en la práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*, 2015; 38(2):54-61.
31. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Teteishi R et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology*, 2006; 43:1101-8.