



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DEL
HEPATOCARCINOMA A LA ABLACIÓN POR
RADIOFRECUENCIA.**

**ASSESSMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA
RESPONSE TO RADIOFREQUENCY.**

Autor: Dña. Beatriz Ugalde Abiega

Director/es: D. Juan Carlos Rodríguez SanJuan
D. Federico Castillo Suescun

Santander, Junio 2016

INDICE

RESUMEN	Pag 2
INTRODUCCIÓN	Pag. 3
HIPÓTESIS	Pag. 6
OBJETIVOS	Pag. 6
MATERIAL Y MÉTODOS	Pag. 7
RESULTADOS	Pag. 12
DISCUSIÓN	Pag. 17
CONCLUSIÓN	Pag. 23
REFERENCIAS	Pag. 24

RESUMEN

Introducción y objetivos: La correlación de las respuestas histológica y radiológica al tratamiento del hepatocarcinoma (CHC) con radiofrecuencia (RFA) está escasamente estudiada. Tampoco está claramente establecida la eficacia de la RFA en la destrucción del hepatocarcinoma ni la fiabilidad del TAC en la evaluación de la respuesta del CHC a la RFA. Nuestro objetivo es valorar la respuesta del hepatocarcinoma al tratamiento por radiofrecuencia sobre la base del estudio histológico de la pieza quirúrgica tras el trasplante. Correlacionando el estudio histológico con el resultado de la prueba de imagen se evaluará la capacidad del TAC para predecir la respuesta histológica completa.

Métodos: El presente trabajo es un estudio retrospectivo que continúa la investigación realizada en el Hospital Marqués de Valdecilla. Se valoraron 45 pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, con tratamiento preoperatorio de 59 nódulos mediante RFA. Los nódulos fueron evaluados mediante TAC y RMN de 1 a 6 meses tras RFA y, tras el trasplante, se realizó el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Los datos histológicos fueron el estándar para evaluar la especificidad y sensibilidad de la TAC.

Resultados: La respuesta histológica fue completa en 34 casos (57,6%) e incompleta en 25 (42,4%). La respuesta radiológica fue completa en 59,2% de las respuestas histológicas completas y en 40,8% de las incompletas. La sensibilidad del TAC para detectar una respuesta histológica completa fue 93,6%, especificidad 13%. No se observaron diferencias significativas entre el tamaño medio del nódulo en casos de respuesta histológica completa o incompleta ($p=0,5$). En los casos con respuesta histológica completa el intervalo RFA-trasplante fue significativamente mayor que en los de respuesta incompleta ($p=0,005$).

Conclusiones: En nuestro trabajo, la RFA se asocia a una respuesta histológica completa en algo más de la mitad de los casos. La respuesta histológica no se asocia a un menor tamaño tumoral, si bien en los casos de respuesta histológica completa el intervalo RFA-trasplante es significativamente mayor que en los casos de respuesta incompleta. La correlación de la respuesta histológica y la radiológica revela que el TAC tiene alta sensibilidad para detectar la respuesta del hepatocarcinoma a la radiofrecuencia pero baja especificidad.

ABSTRACT

Background and aims: The correlation of pathological and radiological response to radiofrequency ablation (RFA) of hepatocellular carcinoma (HCC) has been hardly studied. Neither has the efficacy of RFA in HCC destruction nor the capacity of contrast-enhanced computed tomography (CT) to assess response to RFA been established. Our aim is to determine the histologic response of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation based on the pathological study of the removed liver. As well as this, correlating the pathological findings with those of contrast-enhanced CT, we will determine the ability of CT to assess RFA tumor response.

Methods: We carried out a retrospective study following up previous research done at Marqués de Valdecilla Hospital. It includes 45 patients, with 59 nodules treated by RFA before LT. The nodules were assessed by CT and magnetic resonance imaging (MRI), 1 to 6 months after RFA. After the transplant, the removed liver was examined by using histologic methods, being the findings compared with those of CT. The histologic findings served the purpose of assessing CT's sensitivity and specificity.

Results: The pathological response was complete in 34 nodules (57.6%) and incomplete in 25 (42.4%). The radiologic response was complete in 59.2% of the complete histological responses and in 40% of those incomplete. CT showed a 93.6% sensitivity and a 13% specificity. There was no significant differences between the mean tumor size in the case of complete pathological response or incomplete ($p=0.5$). The RFA-LT interval in the cases of complete pathological response was significantly higher than that of incomplete response cases ($p=0.005$).

Conclusions: In our study, the complete histologic response rate after RFA of hepatocellular carcinoma was slightly higher than half. No significant association of response with tumor size was found whereas RFA-LT interval was significantly higher in the cases of complete histologic response. The correlation of histologic and radiologic responses shows that CT has a high sensibility to predict HCC response to RFA but low specificity.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma es un tumor primario hepático maligno muy prevalente -más de medio millón de casos son diagnosticados cada año [1]- y letal cuyo manejo terapéutico ha mejorado significativamente en los últimos años dado el perfeccionamiento de las pruebas de diagnóstico, el desarrollo de sistemas de estadificación y de tratamientos efectivos [2].

Entre los factores de riesgo más prevalentes de CHC están la infección crónica por VHB, la infección por VHC y el abuso de alcohol. La infección crónica por VHB supone un 52% de todos los CHC, sobre todo en áreas endémicas como Asia y África. La infección por VHC y el abuso de alcohol son las mayores causas de cirrosis hepática y CHC en países desarrollados [3]. Se asocian también a un aumento del riesgo de padecimiento de hepatocarcinoma la obesidad -la tasa de mortalidad es mayor en pacientes con un IMC superior a 35-, la diabetes mellitus tipo II, la hemocromatosis hereditaria y la cirrosis biliar primaria.

En occidente, el tumor en un 80% de los casos asienta sobre un hígado cirrótico, mientras que la tasa de incidencia en hígado no cirrótico, en un periodo de 5 años, es inferior al 5% [4].

Las características del tumor, el grado de deterioro de la función hepática y el estado funcional del paciente determinan el tratamiento. La escala de clasificación de la Barcelona Clinic Liver Cancer valora estos tres aspectos para estimar el pronóstico de los pacientes con CHC y así seleccionar la alternativa de tratamiento más adecuada, ya que el objetivo final del tratamiento es mejorar la esperanza de vida. Por ejemplo,

pacientes con un estadio BCLC 0 tienen un riesgo de diseminación microscópica muy baja, por tanto, se optaría por una resección completa del tumor, mientras que pacientes con un estadio BCLC C presentan una esperanza de vida sin tratamiento de 8 meses siendo el sorafenib la opción terapéutica que mayor impacto positivo tiene en la supervivencia [5].

Las opciones de tratamiento incluyen terapias con intención curativa y paliativa. En la actualidad, los tratamientos potencialmente curativos generalmente aceptados son la resección y el trasplante hepático, ya que son los únicos que ofrecen posibilidad de supervivencia a largo plazo. Las terapias curativas proporcionan buenos niveles de supervivencia en diagnósticos tempranos, pero sólo un 25% a 30% de los pacientes con hepatocarcinoma son candidatos a estos tratamientos. Otras alternativas son: el tratamiento ablativo, la quimioembolización y los quimioterápicos como el sorafenib [2, 5].

La resección quirúrgica está limitada a pacientes con función hepática preservada y sin hipertensión portal, lo cual reduce su aplicabilidad, a pesar de ser la alternativa teórica de tratamiento [2]. En cuanto al estadio tumoral, la resección quirúrgica se debería considerar independientemente del tamaño y el número de nódulos, si no está indicado el trasplante, si no hay afectación bilateral irresecable o invasión extrahepática. Por otra parte, es frecuente que aparezcan nuevas lesiones tumorales en el hígado remanente, por lo que se precisan técnicas mínimamente invasivas que puedan ser utilizadas repetidamente [5].

El trasplante hepático es la técnica con mejores resultados. Según los criterios de Milán, a fin de alcanzar tasas aceptables de recurrencia, el trasplante debe limitarse a pacientes con un único nódulo <5 cm o un máximo de 3 nódulos <3 cm, sin invasión vascular o expansión extrahepática, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años mayor del 70% y la tasa de recurrencia entre el 5%-15% [6, 7]. La aplicabilidad del trasplante queda reducida, no obstante, por comorbilidades del paciente como edad avanzada o enfermedades asociadas, así como por la disponibilidad, dado que la escasez de donantes implica una considerable permanencia en lista de espera [2], con el consiguiente progreso de la enfermedad, que puede suponer que se dejen de cumplir los criterios de Milán y el paciente sea retirado de la lista. Para evitar la progresión del tumor en pacientes en lista de espera se aplican tratamientos coadyuvantes como terapias ablativas (radiofrecuencia, alcoholización, crioterapia y microondas) y la quimioembolización transarterial [8].

Las técnicas intervencionistas guiadas por imagen se han convertido en la mejor opción terapéutica en aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía. Tanto la alcoholización como la radiofrecuencia se describen, en general, como terapias seguras y efectivas en el tratamiento de nódulos menores de 5 cm en pacientes no aptos para cirugía [11, 12] y como terapias puente al trasplante para evitar el progreso del tumor. Actualmente, la radiofrecuencia se considera el mejor tratamiento ablativo. Se ha descrito un aumento del 10% de respuesta completa y menor número de sesiones en el caso de la radiofrecuencia [13] con respecto a la alcoholización. Otros estudios describen que la radiofrecuencia, al igual que la alcoholización, presenta una

necrosis completa (90%-100%) en tumores iguales o menores a 2 cm, y mejores resultados en tumores mayores de 2 cm [11, 14].

La RFA es un tratamiento local de reducida invasividad y baja incidencia de complicaciones. Induce daño térmico en el tejido a través del depósito de energía electromagnética. El principio de base es la emisión de ondas de radio con un generador de corriente alterna que produce calor (próximo a 60º C), para conseguir la necrosis del tejido. Se puede realizar por abordaje percutáneo, laparoscópico o laparotomía [9]. La inserción de la aguja en el tumor minimiza lesiones en el resto del tejido hepático [10].

Está establecida su eficacia como tratamiento paliativo en los casos en los que las características del tumor o del paciente contraindican la resección o el trasplante, así como su utilidad como terapia adyuvante previa al trasplante, especialmente si se prevén más de 6 meses en lista de espera [12, 15, 16], en los casos de recurrencia, y en posibles candidatos a trasplante hepático con factores de mal pronóstico como disfunción hepática, nivel elevado de AFP o más de un nódulo.

La radiofrecuencia se ha presentado también como alternativa de tratamiento en estadios iniciales del hepatocarcinoma (BCLCO: Child Pugh A, tumor único, niveles de bilirrubina normales y sin hipertensión portal significativa), habiéndose descrito resultados comparables a los de la resección a nivel de supervivencia global [11, 17]. Además, la ablación presenta bajo porcentaje de complicaciones y elevada reproductividad. Estudios randomizados han comparado la resección y la terapia ablativa con radiofrecuencia en tumores resecables, pero no aportan suficiente evidencia que justifique la ablación como tratamiento de primera línea [11]. No obstante, la cirugía asegura una resección completa del tumor independientemente del tamaño, mientras que la ablación presenta un significativo porcentaje de error en lesiones superiores a 2-3 cm [18, 19]. La resección presenta, también, una mayor supervivencia libre de recurrencia que la radiofrecuencia [11, 12]. Al igual que la resección quirúrgica, el principal inconveniente de la ablación percutánea es la alta recurrencia (el 80% a los 5 años) [20].

La radiofrecuencia presenta algunas limitaciones, tales como la localización del tumor próxima a otros órganos, el colon o la vesícula biliar, o a grandes vasos, dado que podrían resultar dañados como consecuencia del tratamiento [2]. Entre las complicaciones más graves se encuentran la hemorragia -hematoma subcapsular o extrahepático, hemoperitoneo-, la trombosis portal, el neumotórax, la colecistitis y la diseminación tumoral [21, 22]. Se han descrito ocasionalmente casos de diseminación neoplásica en el trayecto de la aguja tras el tratamiento con radiofrecuencia. Factores de riesgo de diseminación son la localización subcapsular, nivel elevado de alfafetoproteína y hepatocarcinoma indiferenciado [10, 23]. La prevención requiere que no descienda la temperatura de la aguja en la maniobra de retirada, así como evaluar cuidadosamente la aplicación del tratamiento en pacientes con factores de riesgo, especialmente tumores subcapsulares [16, 24].

Además de relacionar la efectividad del tratamiento con el tamaño del nódulo, diferentes estudios describen tasas de recurrencia local de hasta el 20% en

lesiones $\leq 3,5\text{cm}$ y mayor riesgo de recurrencia en lesiones con localización subcapsular o perivasculares. En estos casos, se emplean terapias combinadas como, por ejemplo, radiofrecuencia asociada a alcoholización y combinada con quimioembolización.

El grado de necrosis tumoral tras la radiofrecuencia es habitualmente medido de forma indirecta mediante técnicas de imagen en función de la vascularización arterial residual del tumor tratado [15, 25].

La respuesta histológica del hepatocarcinoma a la radiofrecuencia es otra vía para determinar la respuesta del CHC a la radiofrecuencia. Diversos trabajos de investigación han abordado el tema [15, 16, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. No obstante, se precisan estudios de mayor número de pacientes en los que la evaluación de la respuesta al tratamiento se realice con el análisis histológico. La correlación de los resultados histológicos con los de prueba de imagen con seguimiento a largo plazo ha sido escasamente tratada [15, 16, 26, 27, 28, 29], si bien puede aportar información relevante para la valoración de la efectividad de la RFA. El contraste de la respuesta histológica con el resultado del TAC como método diagnóstico del grado de necrosis tumoral puede permitir, además, valorar el alcance de la prueba de imagen [15].

El objetivo del presente trabajo es aportar nuevos casos para valorar la respuesta del hepatocarcinoma al tratamiento por radiofrecuencia sobre la base del estudio histológico de la pieza quirúrgica tras el trasplante. La correlación del estudio histológico con el resultado de la prueba de imagen contribuirá a evaluar la precisión de las pruebas de imagen en la valoración de la efectividad de la radiofrecuencia.

HIPÓTESIS

La ablación por radiofrecuencia es capaz de destruir el hepatocarcinoma.

La evaluación mediante TAC no es un método suficientemente fiable para evaluar la respuesta del hepatocarcinoma a la radiofrecuencia.

OBJETIVOS

- Determinar la respuesta histológica del hepatocarcinoma a la radiofrecuencia.
- Contrastar los resultados del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica con los del TAC, como métodos diagnósticos de la respuesta del hepatocarcinoma a la radiofrecuencia.
- Determinar la influencia del intervalo de tiempo entre la radiofrecuencia y el trasplante.
- Determinar la relación entre la respuesta histológica del hepatocarcinoma y el diámetro del tumor.
- Valorar el riesgo de diseminación del tumor tras la radiofrecuencia.

- Valorar la posible influencia del estado de la función hepática en la respuesta a la radiofrecuencia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El presente trabajo es un estudio retrospectivo descriptivo de 53 pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, con tratamiento preoperatorio de radiofrecuencia en un sólo centro de tercer nivel entre 2000 y 2014.

Trabajé inicialmente sobre una base de datos de 141 pacientes con hepatocarcinoma de los que fueron seleccionados los 53 tratados con RFA. El resto había recibido otros tratamientos como alcoholización, microondas o quimioembolización. De los 53 pacientes objeto inicial del estudio se descartaron 8, 5 al no encontrarse las pruebas de imagen, y 3 por faltar el informe de anatomía patológica tras el trasplante.

Los pacientes tratados presentaban una media de edad de 55,44 (edades comprendidas entre los 40 y 65 años). De los 45 pacientes solo 6 eran mujeres.

Todos los pacientes presentaban cirrosis. En 28 pacientes la cirrosis era secundaria a virus de la hepatitis C, y en 5 de ellos estaba asociada a abuso de alcohol. En 4 pacientes la cirrosis era secundaria a virus de la hepatitis B y en 2 de ellos estaba asociada a VHD. El abuso de alcohol era la causa de la cirrosis en 10 pacientes y la hemocromatosis en 3 pacientes, estando ésta asociada a abuso de alcohol en 2 casos.

El estado de la función hepática en los pacientes del estudio fue valorado según la escala Child-Pugh. Esta escala se emplea para determinar el pronóstico y decidir el tratamiento adecuado, más o menos agresivo. Los parámetros utilizados en la escala son la bilirrubina total, albumina sérica, INR así como el grado de ascitis y de encefalopatía. En función del valor de cada parámetro se asignan entre 1 punto y 3 puntos, indicando este último el valor más severo. El paciente podrá tener un mínimo de 5 puntos o un máximo de 15, siendo clasificado en función de la puntuación que se obtenga en 3 grupos: A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) y C (10-15 puntos). En el estudio se obtuvieron los siguientes resultados: Clase A: 27 pacientes (60%), Clase B: 14 (31,1%) y Clase C: 4(8,8%).

Nº PACIENTES	45
Hombres/Mujeres	39:6
Media de edad	55,44
Child-Pugh:	
A	27
B	14
C	4
Patología Base:	
VHC	23
VHC+OH	5

VHB	2
VHB+VHD	2
OH	10
Hemocromatosis	1
Hemocromatosis + OH	2

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio.

El diagnóstico del hepatocarcinoma se hizo según la guía de práctica clínica de la asociación americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD): un nódulo de más de 1 cm con vascularización arterial característica detectado por medio de TAC y ecografía, o TAC o ecografía en nódulos de más de 2 cm [18]. El tamaño del nódulo se evaluó con TAC y/o ecografía y se consideró el diámetro más largo.

El tamaño de los nódulos tratados con radiofrecuencia oscilaba entre 1,2 y 4,2 cm, siendo la media 2,6 cm. La técnica diagnóstica tomada como referencia en el trabajo para la medición del tamaño de los nódulos fue la tomografía computarizada. 45 nódulos fueron menores o iguales a 3 cm y 14 nódulos presentaban mayor diámetro.

Antes del tratamiento con radiofrecuencia 30 pacientes presentaban 1 nódulo, 10 pacientes tenían 2 nódulos, 4 pacientes presentaban 3 nódulos y 1 paciente tuvo 5 nódulos.

El número total de nódulos al inicio fue de 67. De ellos, 56 fueron tratados con RFA. Se trataron todos los nódulos en los 30 pacientes con un solo nódulo. Entre los pacientes con 2 nódulos, en 5 se trataron los dos, mientras que un solo nódulo fue tratado en los 5 restantes. En 2 pacientes con 3 nódulos los 3 fueron tratados con RFA; sólo 2 se trataron en un paciente y un sólo nódulo en el otro. Sólo se trataron 2 nódulos con radiofrecuencia en el paciente que presentaba 5 nódulos.

Después de la sesión de RFA se constató la aparición de 12 nuevos nódulos en 7 pacientes. 5 pacientes presentaban 1 nódulo extra; 1 paciente 3 nódulos más y otro paciente 4 nuevos nódulos. De estos, 3 nódulos fueron tratados con radiofrecuencia en 3 pacientes.

Siguiendo el protocolo del hospital, la radiofrecuencia se aplicó después del diagnóstico del tumor y tras haber sido incluido el paciente en lista de espera para el trasplante. La indicación de trasplante se hizo siguiendo los criterios de Milán: único nódulo <5 cm o un máximo de 3 nódulos <3 cm, sin invasión vascular o expansión extrahepática [6]

El mismo equipo de radiólogos intervencionistas estuvo a cargo de todos los tratamientos por radiofrecuencia de este estudio. Se realizó con el electrodo tipo Cool-tip - agujas rectas enfriadas interiormente mediante un circuito de agua fría continuo (cool-tip) que disminuye la carbonización y evaporación, con lo que evita que el tejido necrosado se adhiera a la aguja y con ello aumente la impedancia del medio y se bloquee la difusión de las ondas de RFA -, y con agujas autoexpandibles -agujas que contienen en su interior diversos filamentos activos y una vez introducidas en el interior de la lesión, se expanden los ganchos cubriendo un diámetro máximo de 5cm. La radiofrecuencia se realizó guiada por ecografía para la localización exacta de los

nódulos a tratar. El control ecográfico permite el seguimiento en tiempo real del trayecto de la aguja y de la evolución del tratamiento, ya que el área tratada se torna ecogénica con sombra posterior al aplicar la RFA. Se aplicó percutáneamente con anestesia local en todos los pacientes (55 nódulos) menos en 2 (4 nódulos), en los que se aplicó por laparotomía con ecografía intraoperatoria con anestesia general. En uno de estos últimos pacientes (1 nódulo) se aplicó posteriormente una sesión de radiofrecuencia percutánea debido a la respuesta incompleta a la sesión por laparotomía. En todos los casos, el objetivo era alcanzar un margen de seguridad de por lo menos 1 cm.

En 9 pacientes, en la misma sesión de RFA, fueron tratados dos o tres nódulos diferentes. Un paciente con 3 nódulos al inicio requirió una segunda sesión de radiofrecuencia al observarse necrosis incompleta en el control radiológico posterior. Algunos pacientes requirieron una segunda sesión de RFA debido a la aparición de un nuevo nódulo entre la primera sesión de RFA y el trasplante. En los 3 casos tratados la respuesta al tratamiento fue valorada como para el resto de los nódulos. En total se trataron con radiofrecuencia 59 nódulos.

La respuesta a la RFA fue valorada por medio de TAC en 54 nódulos. En 5 casos restantes, la respuesta al tratamiento fue valorada por RMN. Se consideraron para ello las pruebas de imagen entre 24 horas y 6 meses después de la RFA realizadas según las circunstancias de cada paciente y las limitaciones de acceso a los datos. A las 24 horas se realizó un control radiológico para detectar posibles complicaciones relacionadas con procedimiento. Las pruebas de imagen realizadas entre 1 y 6 meses después de la radiofrecuencia tenían como objetivo evaluar la respuesta al tratamiento. No se realizó el TAC de control de la respuesta en 2 pacientes que fueron trasplantados 12 y 16, respectivamente, días después de la RFA.

La respuesta radiológica fue clasificada como Completa si en la prueba de imagen no existía captación de contraste en ninguna de las dos fases y cuando el contorno no presentaba irregularidades. En todos los demás casos la respuesta se consideró Incompleta.

El intervalo de tiempo entre la RFA y el trasplante fue medido en días y osciló entre 12 y 555 días siendo la media 220 días. Ningún paciente había recibido otro tipo de tratamiento previo al trasplante, dado que el tratamiento por radiofrecuencia en exclusividad fue criterio de inclusión en el trabajo.

El trasplante hepático se realizó a partir de donante cadáver y fue abordado por la técnica de preservación de la vena cava y piggyback.

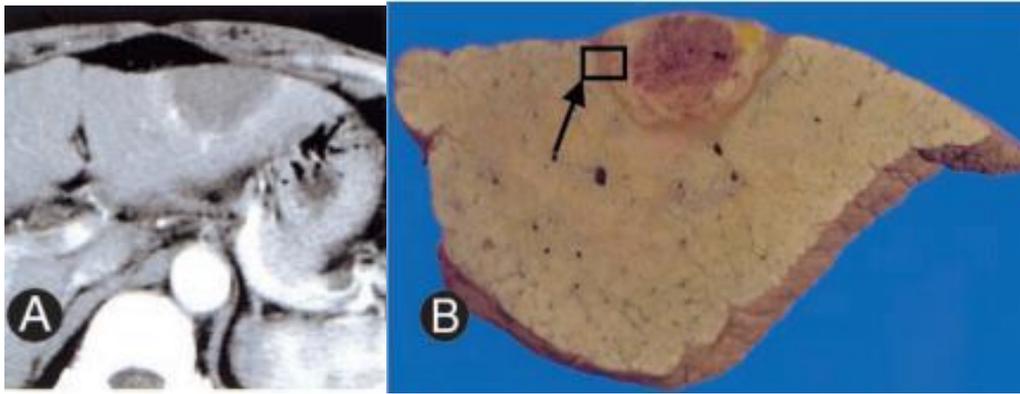


Figura 1. Hígado explantado 4 semanas tras RFA. Lesión de 1,8cm. A) TAC 4 semanas tras RFA: Hipocaptación en lóbulo hepático izquierdo. B) Imagen macroscópica: lesión en el parénquima hepático con zona central más oscura por el quemado de la RFA rodeada de margen de seguridad.

Tras el trasplante, el hígado completo fue evaluado histológicamente por medio de microscopio óptico convencional tras la tinción de hematoxilina-eosina. El patólogo hizo un análisis completo de la pieza y en particular del nódulo tratado. La respuesta histológica fue valorada en la pieza de hígado explantado en los 45 pacientes. Se clasificó como completa, y ausencia de respuesta, sólo en los nódulos tratados, excluyendo los hallazgos incidentales de aquellos nódulos no tratados o tratados con otra técnica. La respuesta histológica completa se define como necrosis completa del nódulo tratado o sin células tumorales viables. La ausencia de respuesta se asocia a la presencia de células tumorales viables y por tanto no respuesta completa al tratamiento aplicado.

Los datos histológicos se utilizaron como estándar para evaluar la especificidad y sensibilidad de la TAC.

Nº	Edad	P. Base	Child Pugh	Tamaño LOE	Intervalo RF-TOH (días)	R. Histológica	R Radiológica	Complicaciones RF
1	60	OH	A	2,3	347	A	C	No
2	54	OH	C	1,8	153	C	C	No
3	53	OH	B	2,3	52	A	IC	No
4	57	VHB+VHD	A	3	185	A	C	No
5	52	Hcr.+OH	A	3	301	C	C	No
6	61	Hcr.+OH	A	2,8	103	C	C	No
7	58	Hcr	B	2,5	80	A	C	No
8	66	OH	A	3,7	250	C	C	No
9	63	OH	B	2	272	C	C	Si
10	59	VHC	C	2	79	A	C	No
11	56	VHC	A	3,2	318	A	IC	No
12	59	OH	B	1,7	36	A	C	No
13	58	OH	C	1,6	33	C	C	No
14	61	OH	A	3	311	A	C	No
15	57	OH	A	1,7	177	C	C	No
16	51	OH	B	3,7	43	A	C	No

17	63	VHB	A	3	148	C	C	No
18	63	VHB	A	1,8	148	C	C	No
19	50	VHB+VHD	B	2,5	286	C	C	No
20	50	VHB+VHD	B	3,2	128	C	C	No
21	51	VHC	B	1,6	283	C	C	No
22	51	VHC	B	2,6	283	C	C	No
23	51	VHC	B	2,3	283	C	C	No
24	47	VHC	A	2,5	340	C	C	No
25	58	VHC	A	2,5	119	A	C	No
26	58	VHC	A	3	119	A	C	No
27	58	VHC	A	3	167	A	IC	No
28	58	OH+VHC	B	2,7	276	C	C	No
29	63	VHC	A	2,9	160	C	C	No
30	60	VHC	A	4	215	A	C	No
31	55	VHC	A	2	12	A	C	Si
32	55	VHC	A	1,6	12	A	C	Si
33	52	VHC	A	1,7	267	A	C	No
34	52	VHC	A	1,9	267	A	C	No
35	63	VHC	A	3,5	327	C	C	No
36	63	VHC	A	1,2	85	C	C	No
37	51	VHC+OH	B	1,8	534	C	IC	No
38	51	VHC+OH	B	2	534	C	IC	No
39	54	VHC+OH	A	3	229	C	C	No
40	61	VHC	B	3	16	A	C	No
41	45	VHC	A	1,7	128	A	C	No
42	52	VHC	A	2	539	C	C	No
43	45	VHC	B	3,4	113	C	C	No
44	53	VHC	B	3,7	138	A	IC	Si
45	65	VHC	A	1,8	399	C	C	No
46	65	VHC	A	3,5	399	C	C	No
47	65	VHC	A	1,2	399	A	IC	No
48	63	VHC	A	3,6	184	C	C	No
49	53	VHC	C	1,9	329	A	C	No
50	53	VHC	C	2	329	A	C	No
51	48	VHC	A	3,5	262	C	C	No
52	48	VHC	A	2,4	262	C	C	No
53	40	VHC	A	2	110	A	C	No
54	58	VHB	A	4,2	116	C	C	No
55	56	VHC	A	2,2	276	C	C	No
56	56	VHC	A	3,2	276	C	C	No
57	41	VHC+OH	B	2,5	315	C	C	No
58	46	VHC	A	3,6	239	C	C	No
59	61	VHC+OH	B	3	144	A	C	Si

Tabla 2. Tabla resumen. Clasificación del número de nódulos tratados con RFA. Respuesta Histológica: Ausencia (A) y Completa (C). Respuesta radiológica: Completa (C), Incompleta (I).

RESULTADOS

Las principales características de los 59 nódulos tratados con radiofrecuencia en 45 pacientes en lista de espera para trasplante hepático se muestran en la Tabla 1.

Antes del trasplante según la escala de Child-Pugh, 27 pacientes fueron clasificados como Clase A, 14 Clase B y 4 Clase C. Todos los pacientes eran candidatos a trasplante ya que cumplían los Criterios de Milán: único nódulo <5 cm o un máximo de 3 nódulos menor o igual a 3 cm, sin invasión vascular o extensión extrahepática. Los 59 nódulos del estudio recibieron la ablación por radiofrecuencia como único tratamiento pretrasplante. A los 56 nódulos tratados al inicio, se sumaron 3 nódulos diagnosticados en el TAC de control post radiofrecuencia y tratados posteriormente con RFA.

55 nódulos fueron tratados por vía percutánea con 58,2% de respuesta completa. 4 nódulos se trataron por vía laparoscópica. De éstos, 2 tuvieron una respuesta completa. Los otros 2 presentaron respuesta incompleta. 1 de estos últimos, fue tratado, después, por vía percutánea resultando la respuesta nuevamente incompleta.

La correlación de la respuesta al tratamiento y el estado de la función hepática en el momento de la ablación presenta los siguientes resultados: 12 respuestas completas en los 27 pacientes con un Child-Pugh clase A (44,5%), 7 en los 14 pacientes con clase B (50%) y 1 respuestas completas de los 4 pacientes con Child Pugh C (25%). *Figura 2.*

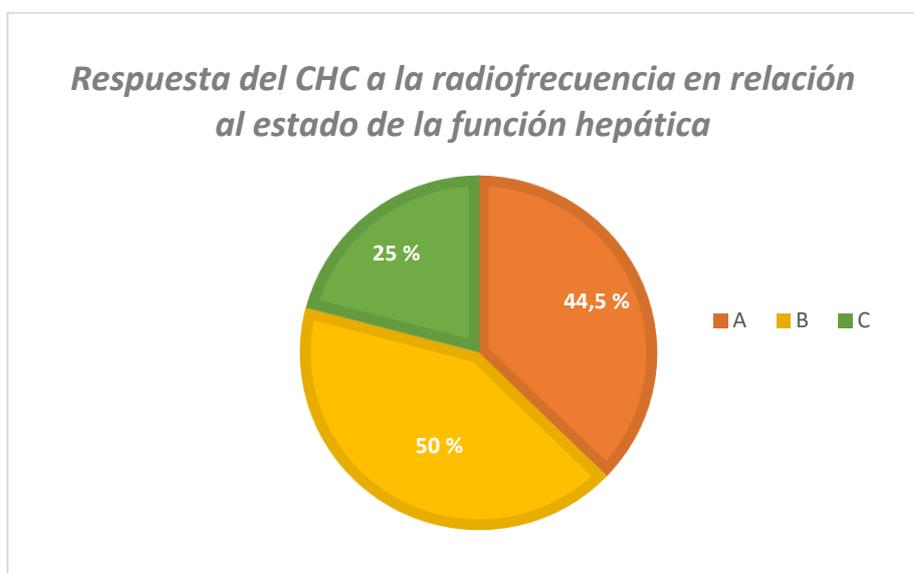


Figura 2. Respuesta del CHC a la RFA y escala de Child Pugh (A,B,C).

El tamaño de los nódulos tratados con radiofrecuencia oscilaba entre 1,2 y 4,2 cm, siendo la media 2,6 cm. De los 59 nódulos, 45 fueron menores o iguales a 3 cm y 14 presentaban mayor diámetro. La respuesta fue completa en un 53,3% en nódulos menores o iguales a 3 cm mientras que en los nódulos mayores de 3 cm la respuesta completa fue de 71,42%. *Figura 3.*

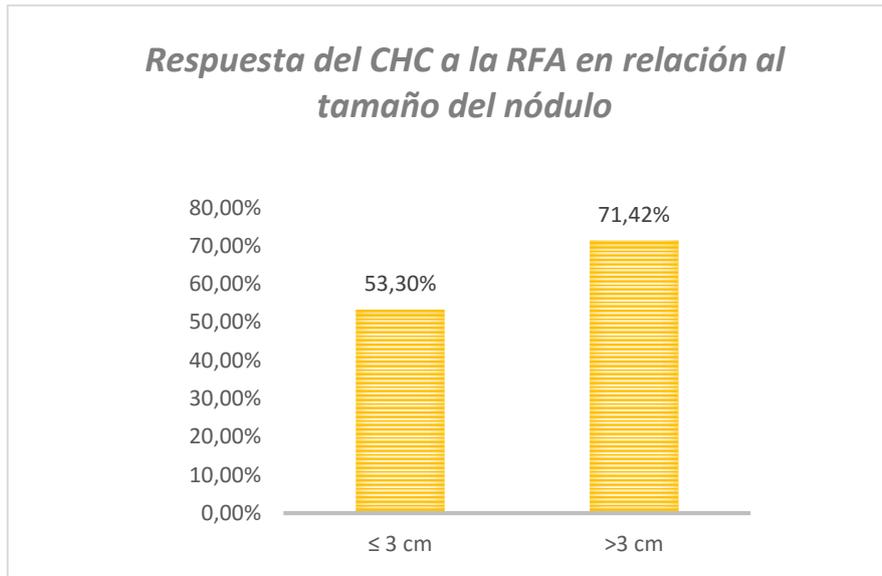


Figura 3. Respuesta a la RFA y tamaño del nódulo.

No se observó una relación significativa entre el tamaño medio del nódulo y la respuesta histológica al tratamiento. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,5$), ni en los casos de respuesta histológica completa (2,6 cm; dt: 0,8) ni en los de respuesta incompleta (2,5 cm; dt: 0,7).

Se produjo respuesta histológica completa en 34 casos (57,6%) e incompleta en 25 (42,4%). *Tabla 3 y figura 4.*

	Nº Nódulos	Porcentaje
Respuesta Completa	34	57,62 %
Respuesta Parcial	18	30,50 %
Ausencia de respuesta	7	11,86 %
Total nódulos	59	

Tabla 3. Respuesta Histológica a RFA: nº nódulos y porcentajes.

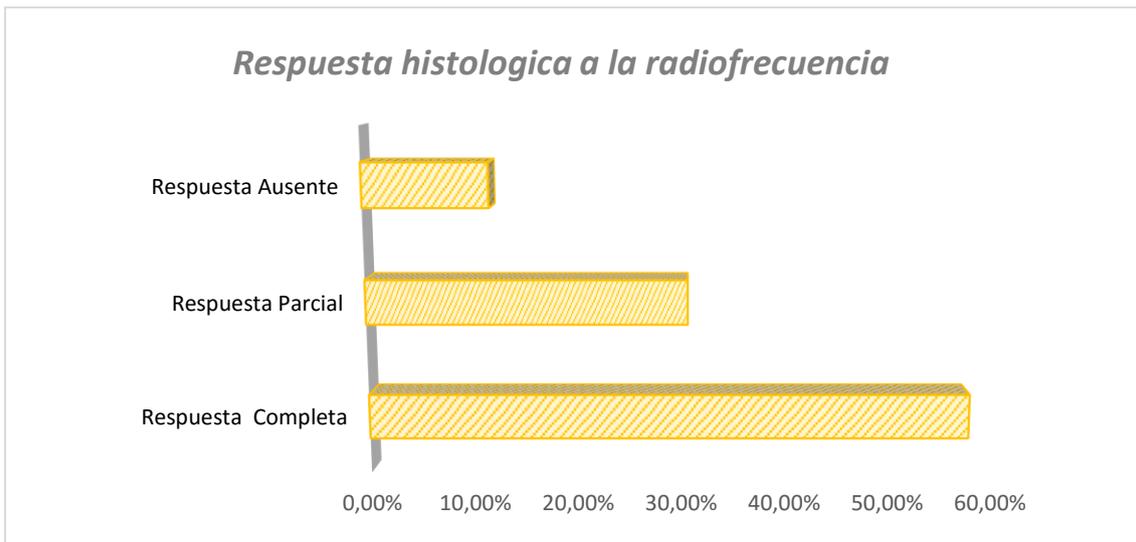


Figura 4. Respuesta histológica a la RFA.

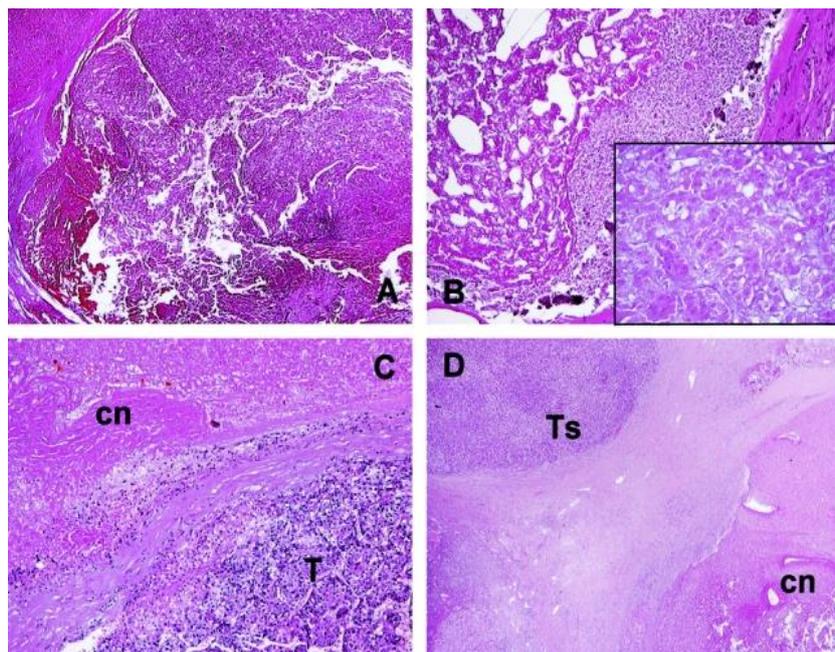


Figura 5. Patrones de respuesta histológica del CHC a RFA. A) y B): Respuesta completa 4 meses y 1 año tras la RFA respectivamente. C) y D): Respuesta incompleta. T= Tumor residual; Ts=Tumor satélite; cn= necrosis coagulativa.

Se analizó también la influencia del intervalo entre la radiofrecuencia y el trasplante en la respuesta al tratamiento. El intervalo fue mayor en los casos de respuesta completa 265,3 días (dt: 124,3) que en los de respuesta incompleta (168,9; dt: 120,3), resultando la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$).

La respuesta radiológica a la RFA fue valorada por medio de TAC en todos los casos excepto en 5, en los que fue valorada por RMN.

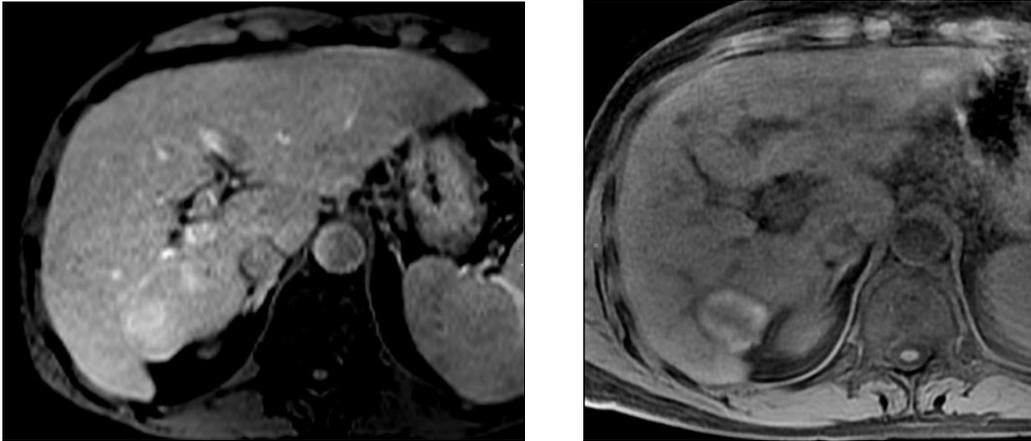


Figura 6. TAC valorados en el estudios tras RFA.

Las pruebas de imagen realizadas entre 1 y 6 meses después de la radiofrecuencia a fin de evaluar la respuesta al tratamiento se realizaron a todos los pacientes excepto a 2 que fueron trasplantados 12 y 16 días, respectivamente, después de la RFA. La respuesta radiológica fue completa en 52 (88,14%) nódulos mientras que en 7 fue incompleta (11,86%). *Tabla 4 y Figura 7.*

	Nº nódulos	Porcentaje
Respuesta Completa	52	88,14%
Respuesta Incompleta	7	11,86%
Total Nódulos	59	

Tabla 4. Respuesta Radiológica a la radiofrecuencia.

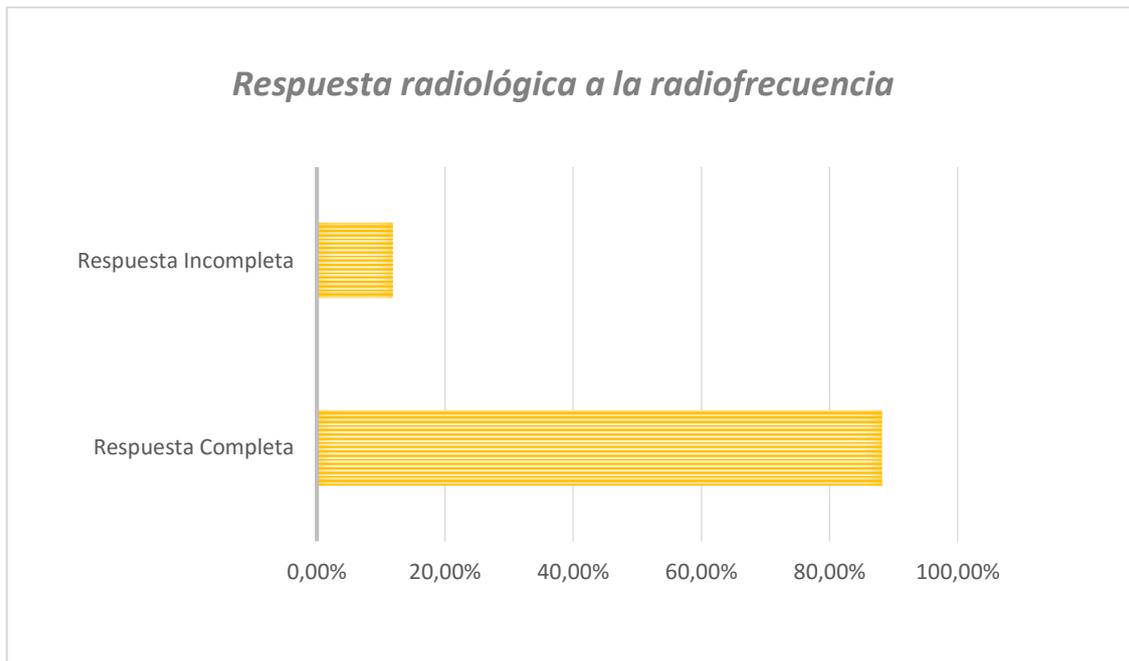


Figura 7. Respuesta radiológica a la RFA.

Aunque el tamaño de la muestra no es muy representativo, observamos que los resultados de la resonancia magnética correlacionan exactamente con los del examen histológico, si bien los del TAC sólo coinciden en un 59,2%. *Tabla 5.*

	Nº nódulos	Radiología = Histología	Radiología ≠ Histología
TAC	54	32 (59,2%)	22 (40,8%)
RM	5	5 (100%)	0

Tabla 5. Correlación TAC-RM en la evaluación de la respuesta del hepatocarcinoma a la RFA.

Se consideró respuesta radiológica completa en 59,2% de las respuestas histológicas completas y en 40,8% de las incompletas.

	RESPUESTA RADIOLÓGICA	RESPUESTA HISTOLÓGICA	CORRELACIÓN R. RAD – R. HIST
Respuesta Completa	88,14%	57,62%	59,2%
Respuesta Incompleta	11,86%	42,38%	40,8%

Tabla 6. Correlación respuesta radiológica-respuesta histológica.

En consecuencia, la sensibilidad del TAC para detectar una respuesta histológica completa fue 93,6%, definiendo como sensibilidad la probabilidad de que la respuesta incompleta fuese positiva. La especificidad fue de un 13% indicando la proporción de respuestas completas confirmadas como tales por un resultado negativo. El valor predictivo positivo fue de 59,2% y valor predictivo negativo de 60%, con una exactitud global de 59,3%.

	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA INCOMPLETA
Child-Pugh		
A	12 (44,5%)	15 (55,5%)
B	7 (50%)	7 (50%)
C	1 (25%)	3 (75%)
Radiofrecuencia		
Percutánea	32 (58,2%)	23 (41,8%)
Laparoscopia	2 (50%)	2 (50%)
Tumor		
≤3	24 (53,3%)	21 (46,6%)
>3	10 (71,42%)	4 (28,6%)

Tabla 7. Tabla resumen. Respuesta histológica completa e incompleta en función de distintos parámetros valorados en el trabajo.

Solo aparecieron complicaciones derivadas de la sesión de radiofrecuencia en 4 pacientes. Dos pacientes presentaron hemoperitoneo tras RFA, y uno de ellos precisó transfusión por anemia. Hubo un caso de derrame pleural derecho, y, por último, un episodio de encefalopatía sin causa desencadenante.

No hubo casos de diseminación neoplásica en el trayecto de la aguja tras el tratamiento con radiofrecuencia, ni durante el trasplante ni en el seguimiento.

DISCUSIÓN

El presente trabajo analiza la eficacia de la ablación por radiofrecuencia como tratamiento del hepatocarcinoma mediante la evaluación del grado de respuesta histológica. Sobre esta base, correlacionando las respuestas histológica y radiológica, se evalúa la capacidad del TAC para valorar la respuesta. Nuestro estudio se suma a los escasos trabajos que correlacionan la respuesta histológica con la radiológica al tratamiento del CHC por radiofrecuencia aportando el análisis de mayor número de casos. Continúa un trabajo realizado anteriormente en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla [15], añadiendo nuevos pacientes, y abarca el periodo comprendido entre 2000-2014.

Se valoraron 45 pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, con tratamiento preoperatorio de 59 nódulos mediante ablación por RFA. Los nódulos fueron evaluados mediante TAC y RMN de 1 a 6 meses tras RFA y, tras el trasplante, se realizó el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Los resultados se valoran en el contexto de la literatura que aborda la respuesta del CHC a la RFA, a nivel radiológico, histológico y correlacionando ambos niveles.

Los resultados de distintos estudios muestran que la ablación por radiofrecuencia permite un adecuado control local tumoral con pocas complicaciones y que consigue tasas de supervivencia aceptables. No se dispone, no obstante, de evidencia científica que permita evaluar sus resultados a largo plazo. Se precisan estudios randomizados controlados y prospectivos con seguimientos a corto y largo plazo así como una comparación objetiva con el tratamiento quirúrgico. Se necesita, igualmente, desarrollar la valoración de la eficacia de los métodos de evaluación del tratamiento.

La ablación por radiofrecuencia se ha descrito ampliamente como tratamiento seguro y efectivo del hepatocarcinoma en pacientes en lista de espera para el trasplante hepático [2, 11, 12, 13, 16, 17], y se considera el mejor tratamiento ablativo.

La valoración de la eficacia de la RFA en el tratamiento del hepatocarcinoma se ha basado en las pruebas de imagen. La mayor parte de los estudios presentan seguimientos clínicos del grado de necrosis tumoral con la tomografía computarizada (TAC), ecografía con contraste o resonancia magnética (RMN). Se busca establecer la persistencia de zonas viables dentro del tumor tratado mediante la constatación de hipervascularización residual en la fase arterial [15, 16]. No obstante, la viabilidad tumoral después de la radiofrecuencia podría ser independiente de la persistencia de hipervascularización [16].

La respuesta radiológica, en nuestro trabajo, fue completa en 52 nódulos (88,14%), mientras que en 7 fue incompleta (11,86%). Otros trabajos presentan porcentajes de respuesta completa a la RFA por medio de TAC también altos: 47,6% (en tumores mayores de 3cm) [32], 83% [25], 90% [34], 91% [33]. A pesar de estos altos porcentajes de respuesta completa, los índices de recurrencia, superiores al 49% [25] o 59,8% [15] sugieren que en muchos casos la respuesta considerada completa en el TAC fue, en realidad, incompleta [15].

Aunque en menor medida, la respuesta histológica del hepatocarcinoma a la ablación por radiofrecuencia ha sido, también, objeto de estudio. Se describen diversos porcentajes de respuesta completa: 20% [36], 34,2% [37], 37,5% [33], 46,7% [15, 16], 55% [29], 75% [38]. Se observan índices de necrosis variables, si bien los resultados histológicos revelan persistencia de células tumorales [27]. En todos estos casos, el análisis histológico fue realizado con la tinción de hematoxilina-eosina. Algunos estudios han descrito que la tinción de hematoxilina eosina realizada al poco tiempo de la cirugía subestima el grado de tejido necrótico, si bien, si el análisis histológico se realiza 24 horas después del trasplante, los resultados son más fiables [15]. Se ha descrito que el empleo de métodos histoquímicos, como ausencia de lactato deshidrogenasa o enzimas mitocondriales, aumenta el porcentaje de nódulos con respuesta histológica completa con respecto a la tinción de hematoxilina eosina. Por

ello, Morimoto et al señala que la tinción hematoxilina eosina no resulta concluyente en la valoración de la persistencia de células tumorales viables. En su trabajo, la viabilidad tumoral, determinada con métodos histoquímicos, como el lactato deshidrogenasa y NADPH, resultó ausente, describiendo un 100% de destrucción tumoral [26].

En nuestro estudio, el porcentaje de necrosis completa fue del 57,4% en 34 nódulos. El examen histológico fue realizado con la tinción de hematoxilina-eosina, que es el estándar utilizado en la mayoría de centros y protocolos para la valoración de la respuesta histológica. Si consideramos la descripción de Morimoto et al, podría contemplarse la posibilidad de que algunas de las 25 respuestas histológicas incompletas (42,4%) del presente análisis fueran completas.

Los estudios histológicos presentan índices de necrosis variables, si bien revelan, salvo el de Morimoto, persistencia de células tumorales, por lo que el análisis histológico no apoya el recurso a la radiofrecuencia como tratamiento curativo de primera línea sino como tratamiento pre-operatorio en el contexto previo al trasplante, en el que no sólo la necrosis tumoral total sino también la parcial resultan efectivas al reducir el tamaño del tumor y prolongar el tiempo de mantenimiento de los criterios de Milán y la viabilidad el trasplante.

La evaluación de la eficacia de la radiofrecuencia en el tratamiento del hepatocarcinoma se basa en la valoración de la relación entre las características del tumor y el intervalo entre la sesión de radiofrecuencia y el trasplante.

En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas entre el tamaño medio del nódulo en casos de respuesta histológica completa o incompleta, si bien el porcentaje de respuesta completa fue mayor en nódulos de mayor tamaño (53,3 % en nódulos ≤ 3 cm y 71,42% de nódulos > 3 cm con respuesta histológica completa).

En general, se ha descrito mejor respuesta en nódulos de pequeño tamaño [16, 29, 33, 39, 40]. Mazzafero et al [29] al describe el tamaño del tumor como único factor pronóstico de la respuesta completa del hepatocarcinoma a la radiofrecuencia (P:0,007). El grado de necrosis completa de todos los nódulos tratados en su estudio fue 55% y se elevó al 63% en el análisis de los tumores menores de 3 cm. Pompili et al [16], sugiere mejores resultados al tratamiento ablativo por radiofrecuencia en nódulos menores de 3 cm, para los que describe una respuesta completa del 61,9%; y en nódulos >3 cm describe una respuesta generalmente parcial y propone la quimioembolización o tratamiento combinado como mejor opción terapéutica en estos casos.

No obstante, existen estudios que no apoyan esta relación o incluso la revierten. Así, Livraghi T et al [32], describe la radiofrecuencia como tratamiento efectivo en nódulos $\geq 3,1$ cm. Rodríguez-Sanjuán et al [15], no encuentra relación significativa entre el grado de respuesta y el tamaño del tumor ($p=0,3$). Si bien relaciona un diámetro medio mayor con los casos de respuesta histológica incompleta, describe tumores pequeños con respuesta incompleta y tumores grandes con respuesta completa. De cualquier

manera, los trabajos sobre el tema son escasos, lo que no permite llegar a conclusiones definitivas.

Otro aspecto importante a valorar es el intervalo de tiempo transcurrido entre la primera sesión de radiofrecuencia y el trasplante. En nuestra serie, en los casos con respuesta histológica completa se observó un intervalo RFA-trasplante, significativamente mayor que en caso de respuesta incompleta ($p=0,005$).

Se ha descrito una reducción paulatina del tamaño de las lesiones en el TAC entre 4-24 semanas después de la ablación [26].



Figura 8. TAC con contraste. A) 3 días después de la radiofrecuencia: Hipocaptación 3,6 cm rodeado de anillo captador de contraste. B) 4 semanas después de la ablación: Hipocaptación de 3,0 cm sin captación alrededor. C) 24 semanas después de la ablación: Hipocaptación 2,4 cm.

No se dispone de datos que apoyen la destrucción progresiva del tumor por efecto de la radiofrecuencia. No obstante, el análisis histológico de la pieza quirúrgica en los intervalos más cortos relacionados con menor efecto e intervalos más largos con mayor efecto podría indicar que se precisa un tiempo para alcanzar el mayor grado de necrosis. Goldberg et al [28], señala que los nódulos tratados con radiofrecuencia, aunque presentan signos de lesión celular irreversible, no muestran necrosis inmediata, por lo que en intervalos inferiores a 3-7 días no se aprecian signos de necrosis. Según esto, en nuestra serie el menor intervalo fue de 12 días, lo que sugeriría que se podría haber alcanzado el grado máximo de necrosis. Otros trabajos como los de Martin AP et al [37] y Rodríguez Sanjuán [15] et al describen también mayor número de respuestas completas para intervalos RFA-trasplante más largos. En el estudio de Rodríguez-Sanjuán, a diferencia del nuestro, el mayor intervalo RFA-trasplante relacionado con la mayor respuesta completa no es estadísticamente significativo. No obstante, la literatura describe más casos en los que los intervalos largos se asocian a menores índices de respuesta histológica completa. Pompili et al [16], describe intervalos menores de seis meses, con un 55,6% de necrosis completa e intervalos mayores, con un 32,1% de respuesta completa. Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, señala que el trasplante debería realizarse lo más próximo posible a la sesión de radiofrecuencia pues en algunos casos existen células tumorales no detectadas por la prueba de imagen que pueden persistir tras la ablación. En su serie, 7 de los nódulos evaluados como respuesta completa en control TAC mantuvieron focos microscópicos de células tumorales, describiéndose un índice

de recurrencia entre 4% y 18% tras la RFA principalmente dos años después del tratamiento. Mazzaferro et al [29], relaciona mayor riesgo de respuesta incompleta y persistencia del tumor con intervalos mayores entre el tratamiento con radiofrecuencia y el trasplante. Describe un 59% de probabilidad de persistencia del hepatocarcinoma para nódulos tratados 12 meses después de la radiofrecuencia, y un 70% cuando el intervalo es de 18 meses.

Si bien un intervalo corto entre la radiofrecuencia y el trasplante podría no permitir una necrosis suficiente del tumor, si la respuesta es inicialmente completa debería mantenerse como tal, por lo que la relación menor respuesta completa/mayor intervalo RFA-trasplante se explicaría a partir de respuestas incompletas iniciales, esto es, células tumorales viables tras la radiofrecuencia que, no capta el análisis histológico, y que proliferan en los casos de mayores intervalos RFA-trasplante-u otros tumores próximos al área tratada [15].

Se ha descrito que la radiofrecuencia por vía percutánea es menos efectiva que la realizada por laparoscopia [15, 19]. En nuestro estudio, 55 nódulos fueron tratados por vía percutánea con 58,2% de respuesta completa. 4 nódulos fueron tratados por vía laparoscópica, 2 con respuesta completa (50%) y 2 respuesta incompleta. Uno de estos últimos, fue tratado, después, por vía percutánea resultando la respuesta nuevamente incompleta. Nuevamente la muestra es reducida por lo que para llegar a conclusiones definitivas.

No hubo casos de diseminación neoplásica en el trayecto de la aguja tras el tratamiento con radiofrecuencia, ni durante el trasplante ni en el seguimiento. La radiofrecuencia se realizó con el electrodo tipo Cool-tip y con agujas autoexpandibles, y no excluyó la localización subcapsular.

Llovet et al. [23] describió alto riesgo de diseminación neoplásica (4 casos en 32 pacientes con hepatocarcinoma -12,5%) tras la RFA por vía percutánea con el electrodo tipo Cool-tip, presentándose como factores significativos niveles altos de alfafetoproteína, localización subcapsular, pobre grado de diferenciación del nódulo y biopsia previa al tratamiento [10, 23]. No obstante, dominan los estudios con índices muy bajos de diseminación. Livraghi et al [24] describe sólo 8 casos en un estudio de 1,610 pacientes (0,5%) que relaciona con la localización subcapsular del nódulo. En otro estudio Livraghi et al. [41] explica los resultados de Llovet por el reducido tamaño de la muestra y la biopsia previa a la RFA, y muestra con un estudio de 1314 pacientes que no excluye localización subcapsular, nivel de AFP superior a 100 ng/ml o tumor mal diferenciado, que la RFA con el electrodo tipo Cool-tip se asocia con bajo riesgo de diseminación neoplásica (0,9%), aunque el riesgo aumenta significativamente si se ha practicado una biopsia con aguja. Otros estudios describen bajos o nulos niveles de diseminación [15,16].

El 44,5% de respuesta completa en los 27 pacientes Child-Pugh A, 50% en los 14 pacientes Child Pugh B y 25% en los 4 pacientes con Child-Pugh C sugiera una mejor respuesta a la radiofrecuencia en función del estado del hígado.

Son muy escasos los estudios que correlacionan la respuesta histológica con la radiológica al tratamiento del CHC por radiofrecuencia.

En nuestro trabajo, la respuesta radiológica se consideró completa en 59,2% de las respuestas histológicas completas y en 40,8% de las incompletas.

La correlación de las dos respuestas ha sido establecida en pacientes con metástasis hepáticas 7 días después de la ablación [28, 31]. Otros estudios se centran en el CHC, objeto del presente trabajo. En algunos casos, se describe coincidencia entre los resultados histológicos y los de las pruebas de imagen [26, 27, 28], mientras que en otros, se constatan diferencias [15, 16, 29, 42, 43, 44]. Mazzaferro et al [29], describe un 70% de respuesta completa a la RFA en el control TAC previo al trasplante frente al 55% en examen histológico, con especificidad del TAC de 73% y sensibilidad de 64%. Aunque Mazzaferro sugiere la tendencia del TAC a sobrevalorar la eficacia de la RFA en el tratamiento del hepatocarcinoma, la correlación con los resultados del examen histológico no es estadísticamente significativa. Los resultados del estudio de Pompili [16] (30 nódulos diagnosticados con TAC como respuesta completa, pero sólo 15 confirmados como tal en el examen histológico (50%)) le llevan a concluir que se precisa mejorar la interpretación radiológica de la eficacia de la ablación en el tratamiento del hepatocarcinoma. Rodríguez-Sanjuán [15], señala que el TAC, realizado entre 24 horas y un mes después de la sesión de radiofrecuencia, no tiene suficiente sensibilidad para evaluar la respuesta a la radiofrecuencia, 50% de sensibilidad y 100% especificidad, por lo que sugiere la valoración de otras pruebas de imagen.

La RM tiene ventajas sobre la TAC en la detección precoz de la recurrencia local del hepatocarcinoma debido a la alta sensibilidad de las imágenes potenciadas en T2. El PET presenta mejores resultados que el TAC y la resonancia en la evaluación de la respuesta a la radiofrecuencia tanto en los casos de metástasis como en el hepatocarcinoma [15, 41]. En nuestro trabajo, el tamaño de la muestra no es muy representativo, pero observamos que los resultados de la resonancia magnética correlacionan exactamente con los del examen histológico, si bien los del TAC sólo coinciden en un 59,2%. La sensibilidad del TAC para detectar una respuesta histológica completa fue 93,6%, especificidad 13%, valor predictivo positivo 59,2% y valor predictivo negativo 60%, con una exactitud global de 59,3%.

Podemos concluir que en nuestro estudio, la RFA se asocia a una respuesta histológica completa en algo más de la mitad de los casos. La respuesta histológica completa no se relaciona con un menor tamaño tumoral, si bien sí se asocia a un mayor intervalo entre RFA y trasplante.

Los resultados de la correlación de la respuesta histológica y la radiológica revelan que el TAC tiene alta sensibilidad para detectar la respuesta del hepatocarcinoma a la radiofrecuencia pero baja especificidad.

Por todo ello, nuestros resultados sugieren que la radiofrecuencia es un tratamiento eficaz en el control de la progresión tumoral en pacientes en lista de espera para el trasplante, contexto en el que tiene valor no sólo la respuesta completa sino también la

incompleta. Además, la radiofrecuencia puede ser eficaz en pacientes no candidatos a cirugía. En nuestro análisis, la RFA se presenta, también, como una terapia segura, dado el reducido número de complicaciones y la ausencia de diseminación tumoral.

Los resultados del estudio no permiten apoyar, sin embargo, la eficacia de la RFA como tratamiento de primera línea.

Se requieren trabajos con mayor número de casos, que desarrollen las implicaciones del perfeccionamiento de la RFA y las condiciones más favorables de su aplicación, así como el desarrollo de las técnicas de evaluación de la respuesta.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio:

- ✓ Se encontró una respuesta histológica completa del hepatocarcinoma a la RFA en algo más de la mitad de los casos (57,62%).
- ✓ No se observaron diferencias significativas entre el tamaño medio del nódulo en casos de respuesta histológica.
- ✓ El intervalo RFA-trasplante fue significativamente mayor en los casos con respuesta histológica completa que en los de respuesta incompleta ($p=0,005$).
- ✓ La correlación de la respuesta histológica y la radiológica indica que el TAC tiene alta sensibilidad (93,6%) para detectar la respuesta del hepatocarcinoma a la radiofrecuencia pero baja especificidad (13%).

REFERENCIAS:

1. Hashem B.El-Serag. Hepatocellular Carcinoma. The New England Journal of Medicine 2011; 365:1118-27.
2. Rodríguez de López C, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. EASL Journal of Hepatology. 2012; S75-S87.
3. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004; 127:S5–S16.
4. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. Gastroenterology. 2009; 136:138–148.
5. Forner ARM, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: the BCLC Update and Future Prospects. Semin Liver Dis. 2010; 30:61–74.
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med.1996; 334:693–699.
7. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. Hepatology 1998; 27:1572–1577.
8. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. Liver Transpl.2003; 9:684–692.
9. Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients; 230 (Ann Surg 1999), pp.1-8 McGhana JP, DoddGD. Radiofrequency ablation of the liver: current status; 175 (AJR Am J Roentgenol 2001), pp. 1619-25.
10. Kato T, Reddy KR. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Help or hazard? Hepatology 2001; 33 :1336–1337.
11. Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patient in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2012 vol.56 (412-418).
12. N'kontchou G, Mahamoudi A, Aout N, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, Vicaut E, Trinchet JC, Sellier N, Beaugrand M, Seror O. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. Hepatology Volume 50, Issue 5 November 2009 Pages 1475–1483.

13. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210:655-661.
14. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Toshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 4:439–474
15. Rodríguez-San Juan JC, González F, Juanco C, Herrera L, López-Bautista M, González-Noriega M, García-Somacarrera E, Figols J, Gómez-Fleitas M. Radiological and Pathological Assessment of Hepatocellular carcinoma Response to Radiofrequency. A Study on Removed Liver after Transplantation. *World Journal of Surgery* (2008)32:1486-1494.
16. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, Covino M, Ravaioli M, Fagiuoli S, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Percutaneous Ablation Procedures in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma Submitted to Liver Transplantation: Assessment of Efficacy at Explant Analysis and of Safety for Tumor Recurrence. *Liver Transplantation*, Vol.11, No 9(September),2005:pp 1117-1126.
17. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology*. 2010; 51: 1284–1290.
18. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. 2010 by the American Association for Study of Liver Diseases Practice Guideline. *Hepatology*, Vol. 53, No.3, 2011.
19. Gómez Santos G, Aldana G. Carcinoma hepatocelular. Tratamiento multimodal. 2008 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología.
20. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008; 47:82-89.
21. Grasso A, Watkinson AF, Tibballs JM, Burroughs AK. Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma--a clinical viewpoint. *J Hepatol* 2000; 33: 667-672.
22. Dodd G II, Soulen M, Kane R, Livraghi T, Lees W, Yamashita Y et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *RadioGraphics* 2000; 20: 9-27.
23. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33:1124–1129.

24. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226:441–451.
25. Lencioni R, Shiina S, Teratini T et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005. 234:961-967
26. Morimoto M, Sugimori K, Shirato K, Kokawa A, Tomita N, Saito T, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation: radiologic-histologic correlation during follow up periods. *Hepatology* 2002; 5:1467–1475.
27. Hoffman AL, Wu SS, Obaid AK, French SW, Lois J, McMonigle M, et al. Histologic evaluation and treatment outcome after sequential radiofrequency ablation and hepatic resection for primary and metastatic tumors. *Am Surg* 2002; 68:1038– 1043.
28. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK, Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 200; 88: 2452-2463.
29. Mazzaferro V, Battisto C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, Sarli D, Schiavo M, Garbagnati F, Marchianò A, Spreafico C, Camerini T, Mariani L, Miceli R, and Andreola S. Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation. *Ann Surg* 2004 Nov; 240(5): 900-909.
30. Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy KR, Nery JR, et al. Impact of Histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 2001; 136:25-30.
31. Scudamore CH, Lee SI, Patterson EJ, Buczkowski AK, July LV, Chung SW, Buckley AR, et al. Radiofrequency ablation followed by resection of malignant liver tumors. *Am J Surg* 1999; 177:411- 417.
32. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214:761-768.
33. Lencioni RA, Allgaier H, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum H, and Bartolozzi C. Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection. *Radiology*, 2003 July; 228(1):235-40
34. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210:655-661.
35. Wong LL, Tanaka K, Lau L, Komura S. Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers. *Clin Transplant* 2004; 18:227–234.

36. Fontana RJ, Hamidullah H, Nghiem H, Greenson JK, Hussain H, Marrero J, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 12:1165–1174.
37. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J et al (2006) Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation—a clinical and histological examination. *Clin Transplant* 20:695-705
38. Brillet PY, Paradis V, Brancatelli G et al (2006) Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transplant* 11:1117-1126
39. Beaugrand M, N'kontchou G, Seror O, Ganne N, Trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. *SEM Liver Dis*. 2005; 25(2):201-11.
40. David S. K. Lu, MD, Nam C. Yu, MD; Steven S. Raman, MD; Piyaporn Limanond, MD; Charles Lassman, MD; Kathryn Murray BS, Myron J. Tong MD; PhD, Rafael G. Amado MD; and Ronald W. Busuttil MD, PhD. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Treatment Success as Defined by Histologic Examination of the Explanted Liver. *Radiology* 2005; 234:954–960.
41. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L. Risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 856-858.
42. El-Gazzaz G, Sourianarayanan A, Menon KV, Sanabria J, Hashimoto K, Quintini C, Kelly D, Eghtesad B, Miller C, Fung J, Aucejo F. Radiologic-histological correlation of hepatocellular carcinoma treated via pre-liver transplant locoregional therapies. *Hepatobiliary Pancreat Dis* .2013 Feb; 12(1):34-41.
43. Cho YK, Kim Y, Rhim H. Pitfalls in the radiological and pathological correlation of tumour response rates of hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation. *J Clin Pathol* 2009; 62:1071-1073.
44. Joshua Anspach Hanson, MD; Regina Ason, MD; Jeffrey Weinreb, MD; Alison Van Dyke, MD, PhD; Kisha Anne Mitchell, MD. Radiology Estimates of Viable Tumor Percentage in Hepatocellular Carcinoma Ablation Cavities Correlate Poorly With Pathology Assessment *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:392–399.