



ARTÍCULO ORIGINAL

Cambios en la atenuación posterior a la ablación. Relación con la recurrencia local en el carcinoma hepatocelular

Ivan Eliud Casanova-Sánchez^{a,*}, Sandra Huicochea-Castellanos^b, Jorge Vázquez-Lamadrid^c, Graciela Castro-Narro^d, Mario Vilatobá-Chapa^e y Adrián José González-Aguirre^a

^a División de Radiología Intervencionista, Departamento de Radiología e Imagen Molecular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^b División de Imagen Digital, Departamento de Radiología e Imagen Molecular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^c Jefatura de Departamento de Radiología e Imagen Molecular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^d Departamento de Gastroenterología, Departamento de Radiología e Imagen Molecular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^e Jefatura de Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Carcinoma hepatocelular; Ablación por radiofrecuencia; Atenuación; México.

Resumen

Objetivo: Conocer si los cambios en atenuación previa y posterior al procedimiento de ablación por radiofrecuencia (ARF) son diferentes en sujetos con recurrencia local y los que presentan respuesta completa mantenida, durante los primeros 6 meses posteriores al procedimiento.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo en un periodo comprendido de marzo de 2008 a septiembre de 2009. Se incluyeron pacientes con estadio A de la Clínica de Barcelona para el Cáncer de Hígado (BCLC-A).

Fueron excluidos los pacientes en los cuales la ARF fue guiada por ultrasonido, así como pacientes que no contaron con estudio de tomografía previo y posterior al procedimiento realizado en el mismo día.

Las unidades Hounsfield (UH) fueron medidas previo e inmediatamente después a la ARF y se calculó una delta.

La recurrencia local en el seguimiento a los 6 meses fue evaluada con base en los criterios de imagen para la respuesta tumoral. Una recurrencia local se definió como una lesión activa en

* Autor para correspondencia: Departamento de Radiología e Imagen Molecular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga N° 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P 14000, México D.F., México. Teléfono: 5487 0900, ext. 2157. Celular: 55 4377 1664. Correo electrónico: yvan_casanova@yahoo.com.mx (Ivan Eliud Casanova-Sánchez).

una región previamente tratada. Una lesión activa debía mostrar reforzamiento arterial y lavado.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba *t* de Student para comparar el cambio de atenuación entre pacientes con recurrencia local, y aquellos que mantenían una respuesta completa.

Resultados: Veinte procedimientos de ablación en 20 pacientes fueron incluidos. Siete pacientes presentaron recurrencia local a los 6 meses (35%). En este grupo, la delta media fue de 3.86 UH. En el grupo de pacientes que mantuvieron respuesta completa (65%; n=13), la media en el cambio de atenuación fue de 15.18 UH ($p=0.02$).

Conclusión: La diferencia en atenuación (delta) previa y posterior a la ARF, medida el mismo día del procedimiento, es diferente entre pacientes con recurrencia local a los 6 meses y aquellos que continuaron con respuesta completa durante el seguimiento. Estos resultados son aplicables en pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio temprano.

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Attenuation; Mexico.

Changes in attenuation after radiofrequency ablation. Relationship with local recurrence in hepatocellular carcinoma

Abstract

Objective: Know if differences in attenuation before and after radiofrequency ablation (RFA) are different in subjects with local recurrence and those that maintain complete response during the first 6 months.

Methods and materials: Retrospective study from March 2008 to September 2009. All patients with Hepatocellular carcinoma Stage A of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) that were treated with RFA were included. Patients in which RFA was guided by ultrasound were excluded; also patients that did not have pre and post ablation CT taken on the same day were not included. Hounsfield units (HU) were measured pre and post-RFA and a delta was calculated.

At 6 month follow up local recurrence was evaluated based on imaging criteria for tumor response (mRECIST). A local recurrence was defined as an active lesion in a previously treated region. An active lesion must have arterial enhancement and washout. Student's *t* was used to compare the attenuation change between patients with local recurrence and those that maintained complete response.

Results: Twenty ablation procedures in twenty patients were included. Seven patients had local recurrence at 6 months (35%). In this group, mean delta was 3.86 HU. In the group of patients that maintained complete response (65%; n=13) the mean change in attenuation was 15.18 HU ($p=0.02$).

Conclusion: The difference in attenuation (delta) pre and post-RFA, measured the same day of ablation, is different between patients with local recurrence at 6 month and those that continue with complete response during follow up. These results are applicable to patients with early hepatocellular carcinoma.

Introducción

El carcinoma hepatocelular es la 5° causa de cáncer más común en el mundo y la 3° causa de muerte relacionada al cáncer. La resección quirúrgica y el trasplante hepático son las únicas opciones curativas disponibles, con unas tasas de supervivencia a 5 años de 36%-70% y 60%-70%, respectivamente, sin embargo sólo 10%-20% de estos pacientes presentan enfermedad resecable¹.

En la actualidad, el diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular es realizado por un equipo multidisciplinario conformado por Oncología Médica, Patología, Hepatología, Cirugía de Trasplantes y Radiología Intervencionista. El algoritmo para llevar a cabo las opciones terapéuticas de esta patología en sus diferentes estadios, se

basa en el propuesto por la Clínica de Barcelona para el Cáncer de Hígado (BCLC)².

El estadio temprano del carcinoma hepatocelular (BCLC-A) requiere como primera opción terapéutica la resección quirúrgica; sin embargo si ésta o el trasplante no son posibles, los tratamientos percutáneos mínimamente invasivos son considerados las mejores opciones de tratamiento para esta etapa de la enfermedad, en pacientes con Child-Pugh A, buen estado funcional (PST) y un solo nódulo < 5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm³.

Existen múltiples terapias ablativas que han surgido durante las pasadas 2 décadas dentro de las que se encuentran la crioterapia, inyección percutánea de alcohol, inyección percutánea de ácido acético, terapia térmica inducida por láser, ablación por microondas y ablación por radiofrecuencia

(ARF). Dentro de éstas, la ARF ha sido la más ampliamente investigada como opción terapéutica⁴.

La ARF es considerada en la actualidad como el método de ablación más seguro para tratamiento percutáneo. Las tasas de respuesta completa alcanzan más del 80% en pacientes con tumores < 3 cm, sólo el 50% en pacientes con tumores de 3-5 cm y 25% en tumores > 5 cm (Tx2). La ARF es asociada con una supervivencia de 76% a 5 años, porcentaje comparable a los rangos de supervivencia alcanzados con la resección quirúrgica⁵.

Existe escasa información acerca de un método que permita predecir recurrencia en el tratamiento no quirúrgico del carcinoma hepatocelular, particularmente en el caso de la ARF.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de marzo de 2008 a septiembre de 2009, en el que se incluyeron pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio BCLC-A, que fueron tratados con ARF.

Pacientes

Veinte pacientes (14 mujeres y 6 hombres) con edad entre 34-83 años, con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, en estadio BCLC-A con presencia de un nódulo único fueron seleccionados. De estos pacientes, 12 con enfermedad hepática crónica con Child-Pugh A y 8 con Child-Pugh B.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes que les fue realizada ARF por medio de tomografía computada (TC), que contaran con una fase de TC pre y postratamiento, realizada en el mismo día.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes con ARF realizada por ultrasonido o que no contaran con tomografía simple previa al procedimiento, o que la TC post-ablación hubiese sido realizada en otro momento y no el mismo día del procedimiento.

Procedimiento de ARF

El procedimiento fue realizado en sala de tomografía, con un abordaje combinado con guía sonográfica y tomográfica, realizando el protocolo habitual, con previa información y consentimiento aprobado por el paciente y apoyo por un anestesiólogo para sedación consciente, que estuvo presente durante todo el procedimiento, con monitoreo continuo de signos vitales en todas las fases del procedimiento.

Se utilizó anestesia local con lidocaína al 2% y se introdujo aguja para radiofrecuencia 18G de monoelectrodo, con enfriamiento interno con radio de 30 mm para nódulos ≤ 30 mm y de 50 mm para mayores.

Análisis de la imagen

A todos los pacientes se les realizó una tomografía en fase simple del abdomen superior previo al procedimiento, como parte del plan de abordaje, y una posterior como control.

En ambas, la medición de las unidades Hounsfield (UH) se obtuvo con una región de interés (ROI) localizada en el centro de la lesión, abarcando la mayor parte de la lesión; fue realizada por 2 radiólogos intervencionistas y registrados en una base de datos, así como la diferencia entre ambas denominada como delta (Δ).

Otras características que fueron valoradas: la distancia del margen del nódulo a alguna estructura vascular adyacente, la distancia entre el eje de la aguja y los bordes del nódulo, el diámetro máximo del nódulo.

En el seguimiento a los 6 meses, la recurrencia local fue evaluada basándose en los criterios de imagen para respuesta tumoral (mRECIST). La recurrencia local fue definida como una lesión activa en una región previamente tratada. Una lesión activa debía tener reforzamiento arterial y lavado temprano.

Para la comparación de los cambios de atenuación entre pacientes con recurrencia local y aquellos que mantenían respuesta completa, se utilizó la prueba estadística *t* de Student.

Resultados

En el periodo revisado se incluyeron 20 pacientes que cumplían los criterios para ser evaluados, y en el análisis de imagen se encontraron varios datos de interés.

El tamaño de los nódulos variaba entre 17 y 40 mm, con una media de 27 mm para los pacientes sin recurrencia, y de 26 mm para los que mostraron recurrencia.

El valor de delta que se definió como la diferencia entre la densidad pre y posterior al procedimiento, se encontró una media de 13.1 UH para los pacientes sin recurrencia y de 5.3 UH en aquellos que recurrieron (fig. 1), con valores máximos y mínimos de delta de 30.9 y 3.3, respectivamente.

Otros resultados arrojados en este estudio, fueron si se encontraban los nódulos cercanos a una estructura vascular y la distancia al borde hepático.

De estos valores, en 6 pacientes, el nódulo se encontró cercano a una estructura vascular y guardó relación con aquellos que mostraron recurrencia con valor estadísticamente significativo ($p=0.008$).

En tanto, que la distancia al borde hepático, en 9 pacientes el nódulo se encontró cercano a la cápsula, con distancias entre 9 y 39.5 mm, sin embargo no representa un resultado estadísticamente significativo ($p=0.7$) (tabla 1).

Discusión

La ARF ha sido establecida como un método efectivo de control en el estadio temprano del carcinoma hepatocelular, principalmente en lesiones ≤ 3 cm, demostrándose que la tasa de supervivencia total es similar a la resección quirúrgica⁶.

A pesar de las ventajas de la ARF, la progresión local del tumor la cual es definida como recurrencia en el margen o dentro de la zona de ablación tratada, ocurre en el 2.4% al 12% de los casos⁶.

En esos casos una investigación de factores que afectan la progresión local del tumor sería de mucha utilidad, tal como la diferencia en densidad previa y posterior al tratamiento ablativo.

Nuestros resultados mostraron que existe una relación significativa entre la mayor diferencia en UH y la ausencia de recurrencia entre los pacientes tratados, pudiendo servir de pronóstico para la enfermedad. Un ejemplo se muestra en la figura 2.

Existe muy escasa información con respecto a este apartado, sin embargo se encuentran algunos estudios que coinciden de alguna forma.

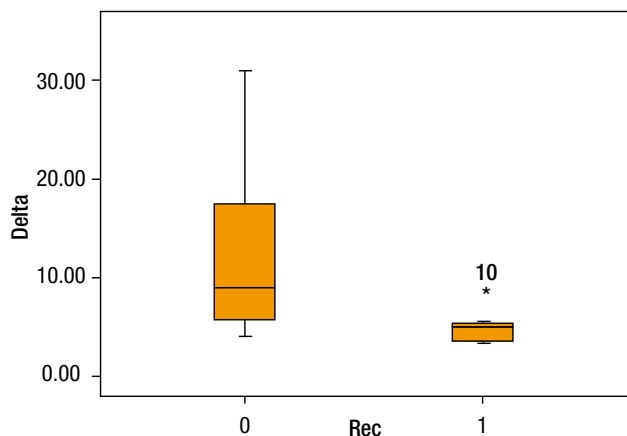


Figura 1 Se muestran medias y cuartiles para el cambio de atenuación entre los grupos sin recurrencia local (0) y aquellos con recurrencia local (1) ($p=0.02$).

Park analiza en su estudio retrospectivo las diferencias en reforzamiento arterial posterior a la ARF, demostrando que un alto grado de reforzamiento es un factor de riesgo significativo para progresión local del tumor. Este estudio toma en cuenta el comportamiento del carcinoma hepatocelular a la administración de contraste intravenoso, basado en la correlación significativa entre el reforzamiento y el grado histológico, que se ha demostrado por los diferentes niveles de vascularización en el carcinoma hepatocelular, es decir que estos bien diferenciados tienen una vascularidad intranodular normal, en contraste con los poco diferenciados que muestran una disminución en el aporte vascular normal y al mismo tiempo un aumento en arterias impares o en la neogénesis.

Otro aspecto diferente en el estudio fue el diámetro del nódulo en los criterios de inclusión, excluyendo los carcinomas hepatocelulares menores de 2 cm⁶.

En nuestro estudio, se incluyeron algunos nódulos menores de 2 cm ($n=4$), que estrictamente corresponderían al estadio 0 de la BCLC.

Filippone en el estudio donde analiza los diferentes hallazgos en el seguimiento de pacientes con carcinoma

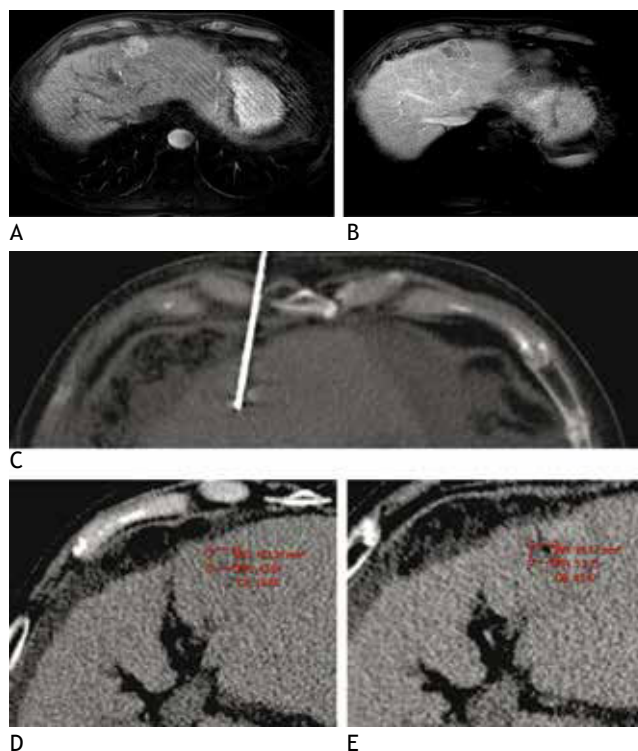


Figura 2 Cambios en la atenuación posterior a la Ablación. A) y B) Secuencias contrastadas de resonancia magnética con lesión nodular en segmento 4 con características de Carcinoma hepatocelular (Reforzamiento arterial y lavado temprano). C) Aguja del procedimiento de Ablación por radiofrecuencia. D) Densidad medida previo al procedimiento (43 UH) y E) Densidad posterior a la ablación (13.3 UH).

hepatocelular tratados con ARF, incluye las características morfológicas de la lesión, lesiones tratadas con y sin éxito, así como el comportamiento a las 48 horas y al mes de seguimiento.

Dentro de las variables que analiza, incluye también la atenuación de la lesión en TC sin material de contraste intravenoso, realizada inmediatamente posterior al tratamiento ablativo y al mes de seguimiento, sin encontrar diferencias significativas en la atenuación de lesiones tratadas exitosamente de las que no⁷.

Tabla 1 Características del nódulo

| | n | Mínimo | Máximo | Media | p |
|----------------------|----|--------|--------|-------|-------|
| Diámetro | 20 | 17.6 | 40.0 | 27.1 | 0.6 |
| UH pre | 20 | 20.5 | 84.0 | 43 | |
| UH post | 20 | 13.2 | 65.2 | 32.6 | |
| Delta (d) | 20 | 3.3 | 30.9 | 10.4 | 0.016 |
| Dist. borde | 20 | 9 | 39.5 | | 0.7 |
| Estructura vascular* | 6 | | | | 0.008 |

UH: unidades Hounsfield; Dist. borde: distancia al borde hepático en milímetros. *Estructura vascular: presencia de estructura vascular a menos de 5 mm.

En nuestro estudio, sí encontramos diferencias en la atenuación posterior a la ARF, mismas que arrojaron información significativa en el seguimiento a 6 meses, ya que se demostró que aquellas lesiones en que la diferencia de atenuación fue mayor, no existió recurrencia contrariamente de las que la diferencia fue mínima. Este hallazgo puede deberse a mayores zonas de necrosis en los pacientes con deltas mayores.

Otro estudio relacionado es el de Kawamura, en el cual se analizan varios tipos de reforzamiento arterial en los nódulos de carcinoma hepatocelular y su relación con la recurrencia tumoral posterior al tratamiento ablativo. En este estudio también retrospectivo, se categorizan 4 tipos de reforzamiento, siendo uno el más homogéneo y 4 un reforzamiento heterogéneo con patrón irregular pseudoanular, que a su vez guarda relación con la diferenciación celular. De tal forma que un patrón de reforzamiento tipo 4 en la TC, podría potencialmente ser utilizado para predecir recurrencia posterior al tratamiento⁸.

Dentro de las limitantes de nuestro estudio se encuentra el número pequeño de pacientes, sin embargo la mayoría de ellos (n=16) se hallaron en diámetros en los cuales la recurrencia ha demostrado ser mayor al utilizar esta herramienta terapéutica. Los resultados prometen ser útiles para la predicción de recurrencia local.

Otra limitante es el constituir un estudio retrospectivo, pero de ser correlacionados estos resultados en un estudio con mayor número de pacientes y con una extensión a un horizonte prospectivo, podría ofrecer un método útil y accesible en el control de esta enfermedad.

De igual forma, la combinación de los factores encontrados en los estudios mencionados junto con los resultados de nuestro estudio, podría brindar información muy valiosa para la predicción de recurrencia de la enfermedad.

Conclusión

La diferencia en la atenuación posterior a la ablación del carcinoma hepatocelular puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de recurrencia.

Esta diferencia también puede ser contemplada como una herramienta adyuvante durante la terapia, para tomar decisiones sobre el éxito inicial del tratamiento ablativo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Shiina S. Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: 10-Year Outcome and Prognostic Factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569-577.
2. Colombo M, Raoul JL, Lencioni R, et al. Multidisciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:639-651.
3. Genco C, Cabibbo G, Maida M, et al. Treatment of Hepatocellular carcinoma: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(4):469-479.
4. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 2011;98:1210-1224.
5. Seinstra BA, van Delden OM, van Erpecum KJ, et al. Minimally invasive image-guided therapy for inoperable hepatocellular carcinoma: What is the evidence today? *Insights Imaging* 2010;1:167-181.
6. Park Y. Arterial Enhancement of Hepatocellular Carcinoma Before Radiofrequency Ablation as a Predictor of Postablation Local Tumor Progression. *American Journal of Roentgenology* 2009;193:757-763.
7. Filippone A. Multidetector-Row Computed Tomography of Focal Liver Lesions Treated by Radiofrequency Ablation: Spectrum of Findings at Long-term Follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:42-52.
8. Kawamura Y. Heterogeneous Type 4 Enhancement of Hepatocellular Carcinoma on Dynamic CT Is Associated With Tumor Recurrence After Radiofrequency Ablation. *American Journal of Roentgenology* 2011;197:W665-W673.