



ORIGINAL

Tratamiento percutáneo del carcinoma hepatocelular en pacientes con edad avanzada en la práctica clínica



Marta Romero Gutiérrez*, Lucía Ruano Díaz, Diego Muñoz López, Tomás Artaza Varasa, Concepción González de Frutos, Juan José Sánchez Ruano, Gema de la Cruz Pérez y Rafael Gómez Rodríguez

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

Recibido el 11 de julio de 2014; aceptado el 3 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Carcinoma hepatocelular;
Pacientes de edad avanzada;
Tratamiento percutáneo;
Etanolización;
Radiofrecuencia

Resumen

Introducción: Existe un alto porcentaje de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio precoz con edad avanzada, que son potenciales candidatos a tratamiento percutáneo. **Material y método:** Evaluamos prospectivamente los datos de pacientes con CHC mayores de 70 años. Describimos sus características y el tratamiento pautado, así como la respuesta, las complicaciones y la supervivencia de los tratados con radiofrecuencia (RF) y/o inyección percutánea de alcohol (IPA).

Resultados: De los 194 pacientes con CHC, 84 eran mayores de 70 años (43,3%). La edad media era $76,8 \pm 4,5$ años. El 75% eran varones. El 91,7% eran cirróticos. El 61,9% se descubrió por cribado. Se diagnosticaron en estadio precoz (0-A) de *Barcelona Clinic Liver Cancer* el 60,7%, en B, el 19%, en C, el 12%, y en D, el 8,3%. El 38,2% recibió tratamiento potencialmente curativo (4,8% resección, 22,6% IPA, 4,8% RF, 6% IPA + RF), el 20,2%, quimioembolización, el 3,6%, sorafenib, el 25% no fue candidato a tratamiento, y el 13% rechazó el tratamiento recomendado. La mediana de seguimiento desde que recibieron el tratamiento percutáneo fue de 23 (IIC 14,2-40,6) meses. La media del número de sesiones de IPA fue de $3,5 \pm 2,2$ y de RF $1,8 \pm 1,6$. Hubo un 4% de complicaciones por sesión. Permanecieron en remisión el 35,7%. La mediana de supervivencia fue de 45,7 meses (IC 95% 20,8-70,6).

Conclusiones: El 43,3% de nuestros pacientes con CHC tenían una edad avanzada. Más de la mitad se diagnosticaron en estadio precoz. En un tercio se realizó tratamiento percutáneo, con un 35,7% de remisión y complicaciones poco frecuentes. Por lo tanto, este tipo de pacientes deben evaluarse para tratamiento percutáneo.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.romero.gutierrez@gmail.com (M. Romero Gutiérrez).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Elderly patients;
Percutaneous techniques;
Percutaneous ethanol injection;
Radiofrequency ablation

Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma in older patients in clinical practice**Abstract**

Introduction: A high percentage of older patients with early-stage hepatocellular carcinoma (HCC) are potential candidates for percutaneous ablation.

Material and methods: We prospectively assessed data from patients older than 70 years with HCC. We determined their demographic and clinical characteristics, the treatment provided and the response, complications and survival among those treated with radiofrequency ablation (RFA) and/or percutaneous ethanol injection (PEI).

Results: Of 194 patients with HCC, 84 were older than 70 years (43.3%). The mean age was 76.8 ± 4.5 years. Seventy-five percent were male and 91.7% had cirrhosis. Cancer was initially identified by a surveillance program in 61.9%. According to the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system, 60.7% were classified as having early stage cancer (0-A), 19% as stage B, 12% as stage C, and 8.3% as stage D. Potentially curative initial treatment was provided in 38.2% (surgical resection in 4.8%, PEI in 22.6%, RFA in 4.8%, PEI + RFA in 6%), transarterial chemoembolization in 20.2%, and sorafenib in 3.6%. Twenty-five percent of patients were not treatment candidates and 13% refused the recommended treatment. The median follow-up after percutaneous ablation was 23 months (IQR 14.2-40.6). The mean number of sessions was 3.5 ± 2.2 for PEI and 1.8 ± 1.6 for RFA. The complications rate per session was 4%. Remission was achieved in 35.7%. The overall median survival was 45.7 months (95% CI 20.8-70.6).

Conclusions: Almost half of the patients with HCC in our sample were elderly and more than half were diagnosed at an early stage. Percutaneous ablation was performed in one-third of the sample, achieving remission in 37.5%. There were few complications. Therefore, these patients should be assessed for percutaneous ablation.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa de muerte por cáncer¹, y la principal causa de mortalidad en pacientes cirróticos^{2,3}. El diagnóstico precoz, más frecuente al emplear programas de cribado mediante ecografías semestrales en grupos de riesgo, permite la aplicación de un tratamiento potencialmente curativo⁴⁻⁷. Dentro de estos tratamientos disponemos del trasplante hepático (TH), la resección hepática (RH), y los tratamientos percutáneos mediante radiofrecuencia (RF) o inyección percutánea de alcohol (IPA)⁸⁻¹⁰.

El TH permite el tratamiento del CHC y de la enfermedad de base en pacientes cirróticos, con una supervivencia a los 5 años superior al 70%, pero los estrictos criterios de inclusión y la restringida disponibilidad de órganos limitan esta posibilidad^{9,11}.

La comparación entre ambos tipos de tratamiento percutáneo (RF frente a IPA) ha evidenciado que la RF produce un mejor control tumoral local¹², con un menor número de sesiones, una menor estancia hospitalaria y una supervivencia superior a la IPA¹³⁻¹⁷, aunque en algunos estudios la tasa de complicaciones es superior^{15,16} y la aplicabilidad de esta técnica percutánea puede estar limitada en determinados casos por la localización y/o el tamaño del tumor¹⁸⁻²¹. Para solventar estos casos se ha demostrado que aumenta el éxito del tratamiento aplicar ambas técnicas percutáneas de forma combinada^{19,22,23}, y la posibilidad de realizar la RF por abordaje laparoscópico²⁴.

En la población general, estudios comparativos entre RH y RF han mostrado resultados contradictorios: mientras que 2 estudios aleatorizados obtienen una supervivencia sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos procedimientos^{25,26}, un tercer trabajo refiere una mejor supervivencia en el grupo tratado con RH²⁷, diferencias que pueden tener relación con los distintos criterios de inclusión empleados. Asimismo, un metaanálisis de 2012²⁸ y la reciente revisión de la Cochrane¹⁷ muestran una mejor supervivencia con la RH, mientras que otro metaanálisis de 2014²⁹ considera que ambos tratamientos son comparables, a pesar de una mayor recurrencia con la RF, y que, por lo tanto, hay que tener en cuenta las características del paciente y del tumor para tomar una decisión terapéutica más individualizada. Sin embargo, no existe discrepancia respecto al menor número de complicaciones, menor dolor tras el procedimiento, menor necesidad de transfusiones y menor estancia hospitalaria con la RF^{17,25-29}.

En nuestro medio, el sistema de estadificación más empleado es el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), que aúna cada estadio de la enfermedad con su tratamiento^{30,31}. En los pacientes en estadio precoz con comorbilidad y/o no candidatos a cirugía, el tratamiento percutáneo es de elección^{8-10,32,33}. Asimismo, los pacientes de edad avanzada con un CHC en estadio precoz son un subgrupo que puede beneficiarse potencialmente del tratamiento percutáneo, sin embargo, no hay series prospectivas al respecto en España.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron describir las características y el tipo de tratamiento pautado en pacientes con CHC de edad avanzada (mayores de 70 años), y analizar las características de estos pacientes tratados inicialmente con RF y/o IPA, incluyendo el tipo de tratamiento, la respuesta al mismo, las complicaciones y la supervivencia.

Material y métodos

Evaluamos prospectivamente los datos de pacientes con CHC mayores de 70 años cuyo diagnóstico, decisión terapéutica y seguimiento se realizaron en nuestro Servicio entre enero de 2004 y septiembre de 2013. Los pacientes fueron seguidos en una consulta monográfica. El diagnóstico de CHC se basó en las recomendaciones de las guías internacionales: a partir de 2001 se utilizaron los criterios de la Conferencia de Barcelona-2000 de la *European Association for the Study of the Liver*³⁴, y desde 2005, los criterios de la *American Association for the Study of Liver Diseases*³².

Se registraron los siguientes datos epidemiológicos, clínicos y analíticos, diagnósticos y de estadificación: edad, sexo, presencia de cirrosis (diagnosticada mediante biopsia hepática o signos inequívocos de laboratorio e imagen), etiología de la enfermedad hepática subyacente, coexistencia de diabetes u otro cáncer, previos o concomitantes al diagnóstico de CHC, pruebas de función hepática y marcadores séricos virológicos (determinada por métodos convencionales), forma de sospecha diagnóstica (estrategia de cribado, hallazgo casual de prueba de imagen, estudio de síntomas tumorales), fecha y método diagnóstico definitivo (criterios no invasivos de la *American Association for the Study of Liver Diseases*, estudio cito/histológico y diagnóstico clínico de CHC avanzado), número de nódulos en cada prueba de imagen, tamaño del nódulo principal, nivel de alfa-fetoproteína al diagnóstico, estadio de Child-Pugh y sus variables constitutivas (albúmina, bilirrubina, tiempo de protrombina, ascitis, encefalopatía), presencia de hipertensión portal clínicamente relevante, tipo histológico del tumor, extensión del tumor por trombosis venosa portal y/o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (comprobado por TC toracoabdominal y, en caso de dudas, por citología), estadificación tumoral según los criterios de la clasificación BCLC³⁰.

El programa de cribado se basó en ecografías semestrales. La determinación de alfa-fetoproteína sérica también se realizó cada 6 meses, mediante inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics) con un Modular Analytics E170. En nuestro centro otorgamos un estadio BCLC B para CHC únicos ≥ 8 cm no operables.

La presencia de hipertensión portal clínicamente relevante se basó en la existencia de varices esofagogástricas, esplenomegalia con un recuento de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ o un gradiente de presión venosa hepática igual o superior a 10 mmHg.

La evaluación del estado funcional (*performance status*) se realizó según los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Respecto al tipo de tratamiento, la decisión terapéutica fue tomada por el médico de la consulta monográfica, y en casos complejos, por un comité de tumores formado por hepatólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas y

cirujanos. Mayoritariamente se utilizaron las estrategias terapéuticas según el sistema BCLC: TH en un centro de referencia, RH, IPA, RF (disponible desde noviembre de 2007), quimioembolización transarterial (TACE) con lipiodol y adriamicina hasta 2006, y desde 2007 con lipiodol y partículas DC Bead® sorafenib (a partir de junio de 2009) y tratamiento sintomático, por no ser candidato a ninguno de los anteriores o por rechazarlo el paciente. Cuando se consideró indicado, se utilizó un tratamiento combinado.

Los tratamientos percutáneos (IPA y RF) se realizaron bajo sedación y/o analgesia intravenosa, así como con anestesia local, guiados por ecografía o TC abdominal según la accesibilidad de las lesiones. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes previamente al procedimiento. Este tipo de tratamiento se realizó de forma inicial como terapia definitiva o como terapia puente al TH.

En la IPA la cantidad de etanol utilizado dependía del tamaño del nódulo. La RF se realizó con aguja LeVeen® (Boston Scientific) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El número de sesiones por tratamiento dependía del tamaño del tumor, y en los últimos años, de la presencia de viabilidad tumoral en la ecografía con contraste con SonoVue® (Bracco), realizada a las 48-72 h del anterior procedimiento; en caso de hallar tumor viable se repetía en la misma semana el tratamiento percutáneo³⁵. Tras completar el tratamiento mediante IPA o RF, se realizaba una TC con contraste al mes del procedimiento. El tratamiento se repetía (IPA o RF o combinación de ambos) en los casos en los que no se lograra una respuesta completa mantenida. El control de la presencia de respuesta completa se realizaba mediante TC o RMN con contraste trimestrales (en caso de no poder realizar TC por contraindicación o ausencia de visualización del nódulo/s en la misma). Si se consideraba necesario se añadía una TC torácica y una gammagrafía ósea.

Se definió el tipo de respuesta según la presencia de tejido necrótico intratumoral en la prueba de imagen con contraste de control realizada (TC o RMN)³⁴ de la siguiente forma: respuesta completa o remisión como la ausencia de áreas de realce tumoral, lo que refleja una necrosis tisular completa; fracaso del tratamiento o no respuesta como la persistencia de la captación de contraste dentro de la zona tumoral después de completar el tratamiento; y se clasificó como recidiva tumoral la presencia de captación de contraste en la lesión/es tratada/s o aparición de nuevas lesiones, tras haber logrado respuesta completa previamente.

Se registraron las complicaciones de los tratamientos con IPA y RF, incluyendo número de complicaciones por sesión y por tratamiento, el tipo de complicación y el método de resolución. Se consideró como complicación aquella que no permitió finalizar el procedimiento, requirió prolongar el ingreso del paciente y/o requirió una actitud posterior (tratamiento médico, cirugía, etc.).

Asimismo, se recogió la fecha de exitus o de la última visita durante el seguimiento. Solo la mortalidad secundaria al CHC o al deterioro progresivo de la función hepática junto con el CHC fueron considerados para el análisis de supervivencia como *endpoint*. La supervivencia se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del fallecimiento o la fecha del último día de seguimiento. Si los pacientes no acudían a

una cita en consulta, nos comunicábamos telefónicamente con ellos o sus familiares. Las curvas de supervivencia se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS® 15 para Windows®.

Resultados

Pacientes con carcinoma hepatocelular mayores de 70 años

Características epidemiológicas

De los 194 pacientes con CHC en seguimiento en nuestra consulta monográfica en el periodo de inclusión, 84 tenían más de 70 años (43,3%). La edad media era $76,8 \pm 4,5$ años (rango 70,2-87,4). El 75% eran varones. El 91,7% eran cirróticos. La etiología más frecuente de la hepatopatía fue el virus de la hepatitis C (VHC) (57,1%), seguida de la etílica (19%), causa criptogenética (9,5%), el virus de la hepatitis B (6%), origen mixto vírico y etílico (VHC y etílica 2,4%, hepatitis B y etílica 2,4%), y un 3,6% por otras causas menos frecuentes (una porfiria cutánea tarda, una cirrosis biliar primaria, una esteatohepatitis grasa no alcohólica). Realizaban seguimiento por Digestivo previamente al diagnóstico de CHC el 60,7%. El 31% era diabético y el 16,7% presentaba otro tipo de cáncer previa o simultáneamente al diagnóstico de CHC. Estaban en estadio A de Child-Pugh el 72,5%, B el 21,5% y C el 6%, y la media del MELD era de $8,2 \pm 4,4$ (rango 6-23).

Características tumorales

La sospecha diagnóstica se estableció por estrategia de cribado en el 61,9%, por un hallazgo casual en técnicas de imagen en el 28,6% y por el estudio de síntomas tumorales en el 9,5%. Los criterios de imagen no invasivos de la *American Association for the Study of Liver Diseases* fueron el principal método diagnóstico, con un 72,6%, seguidos del estudio cito/histológico en el 26,2% y del diagnóstico de CHC avanzado en solo el 1,2%. La mediana de alfa-fetoproteína fue de 7,7 ng/dl (LIC 3-49; rango 1-106.969). Se detectó invasión vascular en el 11,9% y afectación extrahepática en el 1,2%. El *Eastern Cooperative Oncology Group* mayoritario fue de 0, con un 84,4%, 1 y 2 en el 6% para cada uno de ellos, y 3 y 4 solo en el 2,4 y 1,2%, respectivamente.

Estadificación y tratamiento

Se diagnosticaron en estadio precoz de BCLC el 60,7% (en estadio 0 el 9,5% y en estadio A el 51,2%), en B el 19%, en C el 12% y en D el 8,3%.

Las estrategias terapéuticas iniciales tras el diagnóstico fueron las siguientes: en 4 pacientes (4,8%) se realizó RH, en 28 (33,4%), tratamiento percutáneo (22,6% IPA, 4,8% RF, 6% IPA y RF), en 17 pacientes (20,2%) se realizó TACE, 3 pacientes (3,6%) recibieron sorafenib, 21 pacientes (25%) no fueron candidatas a ningún tratamiento, y 11 (13%) rechazaron el procedimiento recomendado. En función de la evolución posterior, los pacientes se trataron según la nueva estadificación.

Pacientes con carcinoma hepatocelular mayores de 70 años tratados percutáneamente

De los 28 pacientes con CHC mayores de 70 años tratados de forma percutánea (19 IPA, 4 RF, 5 IPA y RF), el tratamiento se aplicó con carácter curativo en todos los casos, salvo en un caso de tratamiento combinado de RF e IPA que se efectuó como puente al TH (paciente de 70,5 años, sin comorbilidad). La mediana de seguimiento de estos pacientes desde que recibieron el tratamiento percutáneo fue de 23 meses (LIC 14,2-40,6; rango 2,4-75,8). Las características epidemiológicas, tumorales y de estadificación de este grupo aparecen reflejadas en la [tabla 1](#).

Características tumorales

La media del número de nódulos era de $1,3 \pm 0,5$ (rango 1-3), y la del tamaño del nódulo principal, de $24,7 \pm 9$ mm (rango 12-42). El 82,2% estaban en estadio A de Child-Pugh, y el 17,8%, en B. El 21,4% eran estadio 0 de BCLC, y el 78,6%, estadio A.

Características del tratamiento percutáneo y complicaciones

En total se realizaron 100 procedimientos percutáneos, de los cuales 84 fueron IPA (84%), y 16, RF (16%). La media del número de sesiones por paciente de IPA fue de $3,5 \pm 2,2$ (rango 1-8), y de RF, $1,8 \pm 1,6$ (rango 1-6). Las 100 sesiones se aplicaron en 60 tratamientos percutáneos, con una media de tratamientos con IPA por paciente de $1,9 \pm 0,9$ (rango 1-4), de tratamiento con RF por paciente de $1,7 \pm 1,7$ (rango 1-6), y todos los pacientes tratados con IPA y RF en la misma sesión recibieron un único tratamiento.

Del total de sesiones realizadas hubo complicaciones en 4 pacientes (4,1%): trombosis portal, absceso con hemoperitoneo leve y colangitis secundarias a IPA, todas ellas resueltas con tratamiento médico (anticoagulación precoz con heparina de bajo peso molecular, antibióticos y actitud conservadora, y tratamiento antibiótico, respectivamente); e implante subcutáneo metastásico tras 24 meses de una sesión de RF, que se reseccó quirúrgicamente, con recidiva intrahepática posterior tratada con nueva RF y TACE. No hubo ningún caso de exitus en relación con el procedimiento percutáneo. Este número de complicaciones supone un 6,6% de las debidas al tratamiento percutáneo, un 3,6% de complicaciones por sesión para IPA y un 6,25% por sesión para RF.

Respuesta al tratamiento y supervivencia

Tras haber recibido tratamiento percutáneo con intención curativa, permanecieron en remisión durante el tiempo de seguimiento 10 pacientes (35,7%). En un paciente (3,6%) el procedimiento se efectuó como puente al TH. Doce pacientes (42,9%) presentaron recidivas y 5 (17,8%) no respondieron al tratamiento, de los que 8 (28,6%) recibieron otro tipo de tratamiento posterior (TACE y/o sorafenib).

La mediana de supervivencia fue de 45,7 meses (IC 95% 20,8-70,6). La supervivencia al año fue del 92,4%, a los 3 años del 62,2%, y a los 5 años del 48% ([fig. 1](#)).

Tabla 1 Características epidemiológicas, tumorales y estadificación de pacientes mayores de 70 años con carcinoma hepatocelular tratados con inyección percutánea de alcohol y/o radiofrecuencia

Características epidemiológicas	
Edad en años, media \pm DE (rango)	76,1 \pm 4,8 (70,2-85,4)
Sexo, % varones	67,9
Cirrosis, %	100
Etiología de la hepatopatía, %	
VHC	67,9
Etílica	10,7
Criptogenética	10,7
VHB	7,1
Otras*	3,6
Diabetes, %	39,3
Otros tumores, %	14,3
Seguimiento previo, %	78,6
Estadio de Child-Pugh, %	
Estadio A	82,2
Estadio B	17,8
MELD, media \pm DE (rango)	7,9 \pm 2,7 (6-16)
Características tumorales	
Sospecha diagnóstica, %	
Ecografía de cribado	75
Hallazgo casual con técnicas de imagen	21,4
Estudio de síntomas tumorales	3,6
Método diagnóstico, %	
Criterios de imagen AASLD	64,3
Hallazgos cito/histológicos	35,7
Diagnóstico de CHC avanzado	0
AFP en ng/ml, mediana (ICC; rango)	4 (IIC 2,3-20; rango 1-133)
Número de nódulos, media \pm DE	1,3 \pm 0,5
Tamaño del nódulo principal en mm, media \pm DE	24,7 \pm 9
Estadificación BCLC, %	
Estadio 0	21,4
Estadio A	78,6

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; AFP: alfa-fetoproteína; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC: carcinoma hepatocelular; DE: desviación estándar; IIC: intervalo intercuartílico; MELD: Model for End-stage Liver Disease; VHC: virus de la hepatitis C.

* Cirrosis biliar primaria.

Discusión

El incremento en la esperanza de vida, junto con el hecho de que la edad es un factor de riesgo para desarrollar CHC^{36,37}, conllevan un aumento del número de pacientes con CHC y edad avanzada³⁸. Asimismo, en España el VHC es la primera etiología de hepatopatía en el CHC³⁹, por lo que el envejecimiento de pacientes con VHC es una de las principales causas del incremento de enfermos de edad avanzada con CHC⁴⁰. Debido a esto, existe actualmente una mayor necesidad de conocer las características del CHC en este subgrupo

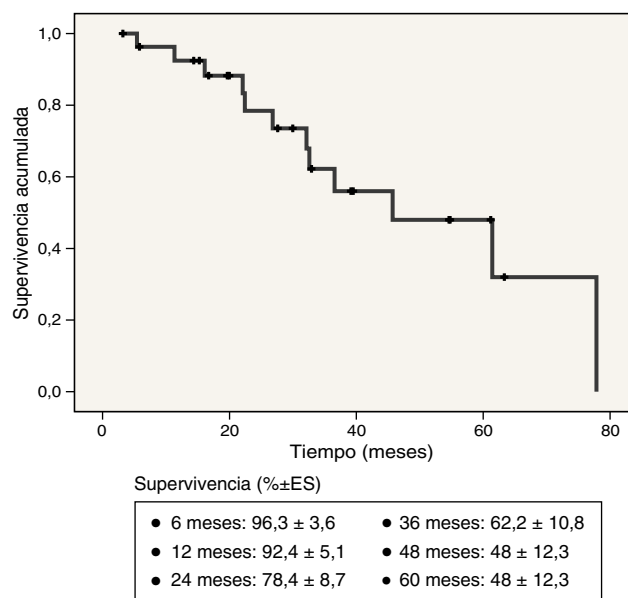


Figura 1 Supervivencia en pacientes mayores de 70 años con carcinoma hepatocelular tratados con inyección percutánea de alcohol y/o radiofrecuencia.

de pacientes de edad avanzada, y el beneficio y las complicaciones de los tratamientos potencialmente curativos, como es el percutáneo, que nos aporte información para guiar nuestra decisión clínica terapéutica. Este es el primer estudio prospectivo en nuestro medio sobre las características, la eficacia y la seguridad del tratamiento percutáneo en pacientes de edad avanzada.

Trabajos previos no son homogéneos en cuanto a la selección de un punto de corte para la edad avanzada. Se seleccionó como punto de corte de edad avanzada los 70 años, lo que nos permite comparar con una serie europea⁴¹ que presenta una metodología más similar a la de nuestro grupo, frente a series asiáticas con otros puntos de corte y diferentes sistemas de estadificación y técnicas terapéuticas; y porque en este subgrupo de pacientes consideramos que el tratamiento percutáneo pueda ser el procedimiento de elección mayoritario en pacientes en estadio precoz. La RH ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro en pacientes con edad avanzada⁴²⁻⁴⁶. Sin embargo, la opción de RH queda limitada en muchas ocasiones por la edad y la comorbilidad del paciente, la negativa del mismo a tratamiento mediante cirugía, su función hepática, presencia de hipertensión portal clínicamente significativa o el número de lesiones⁸⁻¹⁰. En un estudio realizado en pacientes con edad avanzada se evidenció que aquellos con CHC mayores de 65 años se trataban en el mismo porcentaje que los de inferior edad, pero se realizaban menos RH⁴⁷, al igual que en otro trabajo multicéntrico en Italia con pacientes mayores de 70 años, en los que se realizaban más tratamientos percutáneos y menos RH y TACE⁴¹. Asimismo, a pesar de la eficacia de la RH, ha mostrado mayores tasas de complicaciones y estancia hospitalaria frente al tratamiento por RF⁴². Respecto al TH, la edad no es una contraindicación absoluta, pero es excepcional en mayores de 70 años, debido a su potencial comorbilidad y a la escasez de órganos.

En nuestra serie, el 43,3% de los pacientes con CHC tenía más de 70 años. La mayoría eran varones, al igual que en trabajos previos, en los que se muestra, a pesar de esta preponderancia, un aumento de la proporción de mujeres en el grupo de edad avanzada⁴⁷⁻⁵⁰. El 91,7% era cirrótico y la etiología más frecuente de la hepatopatía fue el VHC, al igual que en series de población general en nuestro medio³⁹.

En cuanto al método de sospecha diagnóstica, el cribado fue el principal, con un 61,9%, porcentaje superior al de un estudio multicéntrico italiano previo, en el que se estableció la sospecha diagnóstica por este procedimiento en el 46,6% de los mayores de 70 años⁴¹. La estrategia de cribado ha demostrado aumentar el diagnóstico precoz de CHC y, con ello, la posibilidad de ofrecer un tratamiento potencialmente curativo⁴⁻⁷. Las guías clínicas no establecen un límite de edad a partir del cual no aplicar cribado ecográfico semestral, por lo que la decisión de hasta cuándo realizar este no queda determinada por la edad biológica, sino que debe ser una decisión individualizada, que dependa del beneficio y la aceptación del paciente a recibir tratamiento frente un potencial CHC precoz.

Se diagnosticó en estadio precoz de la clasificación BCLC el 60,7%, entre los cuales en el 38,2% se realizó un tratamiento potencialmente curativo (4,8% RH y 33,4% tratamiento percutáneo), resultados similares a los de una serie italiana con un 7% de RH y un 31,8% de pacientes tratados mediante RF/IPA⁴¹, e inferior a los de una serie francesa, con un 10% de RH y un 45% mediante RF⁵⁰. Este es un porcentaje de pacientes tratados con intención curativa, que consideramos menor del esperado para el resultado de diagnóstico precoz, en el cual probablemente influye: el 13% que rechazó el tratamiento recomendado, los pacientes a los que se les realizó TACE por no haber posibilidad técnica de otras opciones, el menor porcentaje de pacientes quirúrgicos dentro de los de edad avanzada como en series previas^{41,42}, y la excepcional consideración para TH de este subgrupo de edad (tan solo en uno de nuestros pacientes se realizó tratamiento percutáneo como puente al TH y ninguno fue trasplantado directamente). Estos datos ponen en evidencia la dificultad de rentabilizar, en términos de tratamiento curativo y supervivencia, los esfuerzos de diagnóstico para los pacientes de edad avanzada.

Dentro del 33,4% de los pacientes mayores de 70 años tratados de forma percutánea, en la mayoría se realizó IPA, con un 22,6%, mientras que la RF y el tratamiento combinado de ambos se efectuó en tan solo un 4,8 y un 6%, respectivamente. A pesar de la evidencia de una mejor supervivencia con la RF frente a la IPA¹³⁻¹⁷, en nuestro centro la mayor aplicación de etanolización se debió a que la RF se comenzó a realizar en noviembre de 2007, pero probablemente también a la menor tasa de complicaciones registrada en la literatura para IPA frente a RF^{15,16}. Este aspecto es especialmente relevante en este subgrupo porque su edad y/o comorbilidad pueden limitar tratamientos intensivos por sus potenciales complicaciones.

La decisión de tratamiento percutáneo frente a RH se realizó por un equipo multidisciplinar, teniendo en cuenta las características del tumor y del paciente, así como la decisión de este en cuanto a recibir un tratamiento u otro. La decisión de los pacientes y familiares en mayores de 70 años (con un rango de 70,2 a 87,4 años), la comorbilidad de muchas de estas personas, el menor número de complicaciones, menor

dolor tras el procedimiento y menor estancia hospitalaria del tratamiento percutáneo frente a la cirugía^{17,25-29}, a pesar de la óptima supervivencia de la RH^{17,28,29}, conllevan una preponderancia del tratamiento percutáneo frente a la cirugía en nuestra serie.

Tras la aplicación de la IPA y/o RF como tratamiento único, durante una mediana de seguimiento de 23 meses (IIC 14,2-40,6) permanecieron en remisión el 35,7%. En el 3,6% se efectuó como terapia puente al TH. El 42,9% recidivó y el 17,8% no respondió, de los cuales el 28,6% se trataron con TACE y/o sorafenib. Lin et al. encontraron, en pacientes con CHC de cualquier edad, tras una mediana de seguimiento de 23,5 ± 10,3 meses, falta de respuesta en el 12, 8 y 4%, y progresión tumoral local en el 34,8, 24 y 14% de los pacientes tratados con IPA convencional, altas dosis de IPA y RF, respectivamente. La aparición de nuevos tumores fue del 36,5% para IPA convencional, del 32% para IPA a altas dosis y del 30,7% para RF¹³. Esta menor recidiva de la RF frente a la IPA se define en otro trabajo, que tras una mediana de seguimiento de 37,2 meses para RF y de 34,8 meses para IPA, encuentra que recidivan el 66,1% de los CHC tratados con RF y el 78,9% de los tratados con IPA, mayoritariamente por aparición de nuevas lesiones, pero también por progresión local y aparición de extensión extrahepática¹⁴. Por lo tanto, la tasa de remisión de nuestra serie podría ser superior con una mayor aplicación de la RF frente a la IPA y dosis más altas de etanol o más sesiones, ya que la condición de edad avanzada puede haber determinado que la pauta de tratamiento sea menos intensiva por la menor tolerancia del paciente mayor de 70 años y/o rechazo del mismo a continuar con el tratamiento. Asimismo, en un estudio previo se detecta una mayor recurrencia tras RF en mayores de 75 años frente a menores de esta edad, lo que asocian a que la edad sea un factor de riesgo tanto para carcinogénesis como para recurrencia⁴⁸. Y por último, hay que tener en cuenta que la principal causa de hepatopatía en pacientes de nuestro entorno es el VHC, y que el tratamiento antiviral tras el percutáneo mejora la supervivencia en pacientes infectados por VHC con CHC^{51,52}, pero los mayores de 70 años no suelen recibir tratamiento con interferón frente a VHC por mala tolerancia y peor respuesta al mismo.

La mediana de supervivencia fue de 45,7 meses (IC 95% 20,8-70,6). La supervivencia al año fue del 92,4%, a los 3 años del 62,2%, y a los 5 años del 48%. Trabajos previos muestran resultados similares en pacientes de edad avanzada, aunque levemente superiores en estudios asiáticos, en los que evalúan el efecto exclusivo de la RF, con una supervivencia al año del 90-93,2%, a los 3 años del 64,1-82%, y a los 5 años del 55,1-61%^{42,48,49}, y ligeramente inferiores en un trabajo europeo que evalúa el efecto de ambos tratamientos percutáneos (IPA y RF), con una mediana de supervivencia de 42 meses y una supervivencia al año, los 3 y los 5 años del 91,1, 51,1 y 28,8%, respectivamente⁴¹.

Las complicaciones por sesión de tratamiento percutáneo fueron del 4%. En relación con la IPA, se registró un 3,6% de complicaciones por sesión: una trombosis portal, un absceso hepático con hemoperitoneo leve y una colangitis, todas resueltas con tratamiento médico. Estas son complicaciones frecuentemente descritas en pacientes con CHC de cualquier edad, con una frecuencia que oscila entre el 1,7 y el 2,2% por sesión^{12,14,18,53}. En relación con la RF, la única complicación fue un caso de *seeding*, que requirió

resección quirúrgica del implante subcutáneo, en una lesión en el segmento VII, sobre la que no se había realizado PAAF ni biopsia previa y se había seguido la sistemática habitual de cauterizar el trayecto de la aguja de RF, lo que supone un 6,25% para nuestra serie, cifra en la que probablemente influye nuestro escaso número de pacientes tratados con RF. No se produjeron otras complicaciones secundarias a la RF. En la literatura encontramos, para pacientes de cualquier edad, una tasa de *seeding* del 1,5-12,5%^{14,20,54}, una tasa global de complicaciones mayores por sesión del 0,9-5,1%^{13,14,54,53,55}, y de exitus del 0-0,5%^{12,13,53,55}. En pacientes de edad avanzada las complicaciones mayores registradas son del 2,3-3,3%^{42,48,49}.

El 25% de los pacientes no fue candidato a ningún tipo de tratamiento debido a que eran estadio Child-Pugh C no candidatos a TH, a su deterioro general y/o comorbilidad, a la extensión tumoral o a contraindicaciones técnicas. Un estudio previo registró el mismo porcentaje de pacientes no tratados⁵⁰.

Las limitaciones de nuestro estudio son el relativamente pequeño número de pacientes incluidos, junto con ser un estudio de un solo centro terciario, pero es el único trabajo sobre tratamiento percutáneo en pacientes de edad avanzada a nivel nacional, y los resultados obtenidos son compatibles con lo registrado en pacientes de edad avanzada de otros países y pacientes de cualquier edad. También la ausencia de comparación con pacientes menores de 70 años, pero que en nuestra muestra forman un subgrupo diferente en el que el tratamiento percutáneo es con frecuencia un puente al TH. Y la ausencia de comparación con otros tratamientos administrados a pacientes de edad avanzada, que no ha sido posible por el manifiesto predominio del tratamiento percutáneo en este subgrupo de edad.

A pesar de estas limitaciones, este trabajo nos permite concluir que el 43,3% de nuestros pacientes eran mayores de 70 años y más de la mitad se diagnosticaron en estadio precoz. Un tercio se trataron con IPA y/o RF con intención curativa, con una mediana de supervivencia de 45,7 meses. Las complicaciones fueron poco frecuentes, y mayoritariamente se resolvieron con tratamiento médico. Según estos datos, los pacientes con CHC en estadio precoz y edad avanzada deben considerarse como potenciales candidatos a tratamiento percutáneo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108.
- Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: A prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004;53:744–9.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127 5 Suppl 1:S35–50.
- Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;39:1076–84.
- Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology.* 2004;126:1005–14.
- Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2000;6:320–5.
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417–22.
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908–43.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011;53:1020–2.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379:1245–55.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693–9.
- Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 2003;228:235–40.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology.* 2004;127:1714–23.
- Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2005;129:122–30.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut.* 2005;54:1151–6.
- 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;210:655–61.
- Weis S, Franke A, Mossner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD003046.
- Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: Therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol.* 2005;43:458–64.
- Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Funaki T, Arima K, et al. Combination therapy of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation against hepatocellular carcinomas difficult to treat. *Int J Oncol.* 2002;21:611–5.
- 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;33:1124–9.
- Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology.* 2006;43:1101–8.
- Huang G, Lin M, Xie X, Liu B, Xu Z, Lencioni R, et al. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection with a multipronged needle for the treatment of medium and large hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2014;24:1565–71.
- Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Funaki T, Arima K, et al. Combined use of percutaneous ethanol injection and

- radiofrequency ablation for the effective treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol.* 2002;21:841–6.
24. Santambrogio R, Podda M, Zuin M, Bertolini E, Bruno S, Cornalba GP, et al. Safety and efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Surg Endosc.* 2003;17:1826–32.
 25. 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.
 26. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57:794–802.
 27. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg.* 2010;252:903–12.
 28. Xu G, Qi FZ, Zhang JH, Cheng GF, Cai Y, Miao Y. Meta-analysis of surgical resection and radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2012;10:163.
 29. Wang Y, Luo Q, Li Y, Deng S, Wei S, Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: A meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9:e84484.
 30. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329–38.
 31. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol.* 2006;44:723–31.
 32. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208–36.
 33. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 2010;30:61–74.
 34. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421–30.
 35. 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.
 36. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2010;52:518–27.
 37. 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;136:138–48.
 38. Nishikawa H, Kimura T, Kita R, Osaki Y. Treatment for hepatocellular carcinoma in elderly patients: A literature review. *J Cancer.* 2013;4:635–43.
 39. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin (Barc).* 2010;134:569–76.
 40. Jansen PL. Liver disease in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16:149–58.
 41. Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, Zambruni A, Di Micoli A, Frigerio M, et al., Italian Liver Cancer Group. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: A 20-year multicentre experience. *Gut.* 2010;59:387–96.
 42. Peng ZW, Liu FR, Ye S, Xu L, Zhang YJ, Liang HH, et al. Radiofrequency ablation versus open hepatic resection for elderly patients (> 65 years) with very early or early hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2013;119:3812–20.
 43. Ide T, Miyoshi A, Kitahara K, Noshiro H. Prediction of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Res.* 2013;185:614–9.
 44. Oishi K, Itamoto T, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, Ohdan H, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in elderly patients aged 75 years or more. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:695–701.
 45. Murillo A, Artigas V, González JA, Gallego A, Montserrat E, Rodríguez M, et al. Resección hepática por hepatocarcinoma: estudio comparativo entre pacientes menores y mayores de 70 años. *Cir Esp.* 2013;91:224–30.
 46. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Ribero D, Lo Tesoriere R, Muratore A, et al. Hepatectomy as treatment of choice for hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. *World J Surg.* 2005;29:1101–5.
 47. Lee SH, Choi HC, Jeong SH, Lee KH, Chung JI, Park YS, et al. Hepatocellular carcinoma in older adults: Clinical features, treatments, and survival. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:241–50.
 48. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Ohara Y, Sakamoto A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Clinical outcome and safety in elderly patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21:397–405.
 49. Takahashi H, Mizuta T, Kawazoe S, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Otuka T, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for elderly hepatocellular carcinoma patients. *Hepatol Res.* 2010;40:997–1005.
 50. Ozenne V, Bouattour M, Goutté N, Vullierme MP, Ripault MP, Castelnau C, et al. Prospective evaluation of the management of hepatocellular carcinoma in the elderly. *Dig Liver Dis.* 2011;43:1001–5.
 51. Nishikawa H, Iguchi E, Koshikawa Y, Ako S, Inuzuka T, Takeda H, et al. The effect of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C infection in elderly patients. *BMC Res Notes.* 2012;5:135.
 52. Shimomura S, Ikeda N, Saito M, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, et al. Long-term interferon therapy after radiofrequency ablation is effective in treating patients with HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2010;5:559–66.
 53. Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, Scognamiglio U, Farella N, Mariniello A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: An Italian randomized controlled trial. *Anticancer Res.* 2011;31:2291–5.
 54. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer.* 2005;103:1201–9.
 55. Rhim H. Complications of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging.* 2005;30:409–18.