



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Actividad terapéutica y beneficio a largo plazo de la ablación percutánea con radiofrecuencia y/o microondas en pacientes con carcinoma hepatocelular

Sergio Gabriel Muñoz Martínez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**

**Actividad terapéutica y beneficio a largo plazo de la ablación
percutánea con radiofrecuencia y/o microondas en pacientes con
carcinoma hepatocelular**

Memoria de Tesis Doctoral presentada por

Sergio Gabriel Muñoz Martínez

para optar al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Tutora y Directora: Prof. María Elisa Reig Monzón

Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología. ICMDiM. Hospital Clínic de Barcelona.

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC); IDIBAPS, CIBERehd.

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona

Barcelona, 15 abril 2024

AGRADECIMIENTOS:

A **mis padres**, quienes siempre me han apoyado en todo proyecto y confiado, incluso más que yo, que lo podría realizar con éxito. Han sido una constante en mi vida en cariño, seguridad y consejos para poder continuar adelante en los momentos difíciles que se me han presentado. A **mi madre Lolita**, por guiarme con ejemplo y demostrarme que la constancia y trabajo vence la adversidad. A **mi padre Sergio**, quien siempre me enseñó la humildad y honestidad, apegándome a mis valores dentro y fuera del trabajo. A mi **hermano Alonso**, quien siempre ha estado junto a mí desde que tengo memoria. Mi compañero de vida y apoyo incondicional. Quien me proporciona seguridad al saber que mis padres están bien cuidados, permitiéndome emprender esta emocionalmente costosa expedición a otras tierras para lograr un crecimiento profesional y personal que nunca imaginé. A mis **tíos Conchita y Juan Carlos**, quienes siempre he considerado como mis segundos padres. A ustedes junto a **Irina y Ofelia**, que siempre he tenido presente su amor y apoyo incondicional que me dio un impulso extra para continuar en la dirección correcta, confiando que podría contar con ustedes en cualquier momento.

A los que ya no están conmigo. **Abuelo Miguel**, siempre soñamos juntos el día que llegaría a ser médico, pero nunca llegamos a pensar todo lo que se vendría después. Gracias por siempre estimular mi curiosidad científica y creer en mí. **Abuela Lola, abuela Estrella y abuelo Juan**, sus enseñanzas y cariño siempre vivirán en mis acciones, este logro es parte del todo y lo comparto con ustedes.

A **Jordi y María**. Quienes me abrieron las puertas de su casa y recibieron para continuar mi formación. En este gran grupo, encontré un ambiente donde pude crecer profesional y personalmente. Mi periodo formativo fue una prueba, viajar y dejar la familia es un evento que cambia la vida. Ellos siempre estuvieron ahí como tutores y al mismo tiempo ofrecieron su mano en amistad. Me enseñaron la filosofía BCLC y me ayudaron a desarrollar herramientas para afrontarme a problemas en el ámbito médico y en la vida cotidiana. Me transmitieron valores éticos, estimularon mi curiosidad científica y siempre nutrieron mi capacidad crítica asistencial y científica. Sin su guía, no hubiera sido posible llegar hasta este momento personal y profesional. Gracias por poder contar con ustedes de esta forma incondicional, espero poder pasar estas herramientas de vida a las siguientes generaciones.

A mi amigo y colega **Marco**, por ser un apoyo constante emocional y académico durante toda mi estancia en el grupo. A mi otro gran amigo y soporte **Ezequiel**, que los tiempos de la vida se acomodaron para coincidir contigo en el equipo y poder llevarme al final una gran amistad que me apoyó emocionalmente y con consejos índices para lograr consolidar esta Tesis Doctoral. A **Neus**, por

guiarme en esos momentos de duda y enseñarme que la alegría es una herramienta indispensable en el trabajo asistencial. A **Gemma**, por siempre ser un gran apoyo emocional incondicional durante tanto tiempo. A **Marta**, quien fue mi compañera en tantas horas de trabajo y organización, fue un placer ser tu compañero de trabajo y poder forjar una gran amistad que seguro será duradera. A **Nuria, Julia y Aida** por toda la amistad dentro y fuera del trabajo. A **Nuria Pérez**, quien siempre fue un punto de referencia como refugio y encontrar palabras cálidas de apoyo. A **Alejandro**, quien me enseñó una medicina diferente, pragmática, y quien siempre se buscó tiempo para ayudar en mi crecimiento profesional. A **Víctor**, por todas esas horas de apoyo estadístico y de conversaciones sobre la vida y la familia. A **Ramón**, quien fue una parte esencial para el desarrollo de esta tesis doctoral y de quien me quedo con una amistad sincera.

A **Loreto, Joana, Josep, Andrés Cárdenas, Jordi Rimola, María Ángeles, Carmen, Ernest, Marta, Patricia, Alexandre** y a los patólogos **Alba y Carla** por el gusto y privilegio de haber trabajado juntos.

FINANCIACIÓN:

Sergio Gabriel Muñoz Martínez fue financiado:

1. Con el apoyo “Beca para Perfeccionamiento en Gastroenterología en el Extranjero” otorgado por la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
2. Con un contrato de apoyo a la investigación en el grupo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
3. Con un contrato pre-doctoral del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

Índice

INTRODUCCIÓN	12
<i>Epidemiología del cáncer hepático</i>	13
<i>Estadía y tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC)</i>	15
<i>Tratamientos ablativos en CHC</i>	19
<i>Recurrencia del CHC posterior a los tratamientos ablativos</i>	21
<i>Proceso de decisión clínica y cambio de estrategia en el tratamiento del CHC en pacientes que desarrollan recurrencia posterior a la ablación percutánea</i>	26
<i>Impacto de la pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19) en el manejo del cáncer hepático</i>	27
HIPÓTESIS	30
OBJETIVOS	31
MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	32
<i>Resumen del estudio 1</i>	33
<i>Riesgo de fracaso al tratamiento y muerte tras la ablación en pacientes con carcinoma hepatocelular — Una predicción multiparamétrica</i>	35
<i>Material suplementario del estudio 1</i>	54
<i>Resumen del estudio 2</i>	55
<i>Resultado de los pacientes con cáncer hepático con infección por SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte multicéntrico internacional</i>	57
<i>Material suplementario del estudio 2</i>	68
DISCUSIÓN	71
<i>Riesgo de fracaso al tratamiento y muerte tras la ablación de pacientes con carcinoma hepatocelular — Una predicción multiparamétrica</i>	73
<i>Resultado de los pacientes con cáncer hepático con infección por SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte multicéntrico internacional</i>	81

CONCLUSIONES	84
---------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA	87
---------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Algoritmo del Barcelona Clinic Liver Cancer de estadiaje y estrategia de tratamiento en el 2022</i>	15
--	----

<i>Figura 2. Ablación por radiofrecuencia y por microondas</i>	20
--	----

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Supervivencia reportada en estudios de ablación en CHC publicados hasta agosto 2023</i>	22
---	----

<i>Tabla 2: Recurrencia del CHC reportada en estudios de ablación en CHC publicados hasta agosto 2023</i> ..	23
--	----

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS:

- **CHC:** Carcinoma hepatocelular
- **CCi:** Colangiocarcinoma intrahepático
- **VHB:** Virus de hepatitis B
- **VHC:** Virus de hepatitis C
- **MASLD:** Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (por sus siglas en inglés MASLD: *Metabolic Associated Steatotic Liver Disease*)
- **BCLC:** Barcelona Clinic Liver Cancer
- **ECOG-PS:** Síntomas relacionados al cáncer (por sus siglas en inglés: *Eastern Cooperative Oncology Group – Performance status*)
- **HTPCS:** Hipertensión portal clínicamente significativa
- **TACE:** Quimioembolización transarterial (por sus siglas en inglés: *Transarterial chemoembolization*)
- **RFA:** Ablación por radiofrecuencia (por sus siglas en inglés: *Radiofrequency ablation*)
- **MWA:** Ablación por microondas (por sus siglas en inglés: *Microwave ablation*)
- **PEI:** Inyección percutánea con etanol (por sus siglas en inglés: *Percutaneous ethanol injection*)
- **COVID-19:** Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19 por sus siglas en inglés: *Coronavirus Disease 2019*)
- **SARS-CoV-2:** Enfermedad respiratoria aguda severa ocasionada por infección por el coronavirus SARS-2 (por sus siglas en inglés: *Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2*)
- **SBRT:** Radioterapia corporal estereotáctica (por sus siglas en inglés: *stereotactic body radiation therapy*)

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de 2 objetivos principales y 2 artículos:

- 1. Sergio Muñoz-Martínez,** Victor Sapena, Ángeles García-Criado, Anna Darnell, Alejandro Forner, Ernest Belmonte, et al. Risk of Treatment Failure and Death after Ablation in Hepatocellular Carcinoma Patients—A Multiparametric Prediction. **Cancers** **2023, 15, 3269.**
doi: 10.3390/cancers15133269
Impact factor (2022): **5.2**
Journal Citation Reports (Clarivate, 2022): **Q2**; 72/241 (Oncology)
- 2. Sergio Muñoz-Martínez,** Víctor Sapena, Alejandro Forner, Jordi Bruix, Marco Sanduzzi-Zamparelli, José Ríos, et al. Outcome of liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection: An International, Multicentre, Cohort Study. **Liver International** **2022;42:189-1901.**
doi: 10.1111/liv.15320
Impact factor (2022): **6.7**
Journal Citation Reports (Clarivate, 2022): **Q1**; 20/93 (Gastroenterología & Hepatología)

INTRODUCCIÓN

Epidemiología del cáncer hepático

El cáncer hepático es el sexto tipo de cáncer más común a nivel mundial, es la tercera causa de mortalidad relacionada a cáncer y se prevee que aumente su incidencia global para el año 2040 [1,2].

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer hepático primario más frecuente y representa el 80% del total de pacientes con cáncer hepático a nivel mundial, el colangiocarcinoma intrahepático (CCi) es el segundo en frecuencia y representa un 15% de los casos de cáncer hepático. El 5,1% restante está representado por el carcinoma fibrolamelar, el hepatocolangiocarcinoma, el hemangiendotelioma, el angiosarcoma y otros tumores primarios de hígado ultra raros [3,4].

La distribución del tipo de cáncer hepático primario varía por región geográfica y género. A nivel mundial el CHC tiene una tasa de incidencia estandarizada por edad de 7,3 casos por 100,000 persona-años (11,6 casos y 3,4 casos por 100,000 persona-años en hombres y mujeres, respectivamente). La región geográfica con mayor porcentaje de casos de CHC es el Este de Asia con el 58,3% del total de casos de CHC, mientras que Norte América representa al 4,9% del total [4]. En comparación, las tasas más altas de CCi se reportan en el Sur de Asia con un 41,4% del total de CCi a nivel mundial con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 1,4 casos por 100,000 persona-años (1,6 casos y 1,2 casos por 100,000 persona-años en hombres y mujeres, respectivamente) [4].

La heterogeneidad de la distribución mundial de los distintos subtipos de cáncer hepático está relacionada con los factores de riesgo presentes en las distintas regiones. En el caso del CHC, se asocia a la presencia de infección por virus de hepatitis B (VHB) y a la exposición a aflatoxina en Asia Oriental y África Sahariana. En Estados Unidos de América, Europa y Japón el consumo excesivo de alcohol y la infección por virus de hepatitis C (VHC) son los factores de riesgo más frecuentes. La presencia de cirrosis hepática es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer hepático, independientemente de la hepatopatía crónica subyacente. El riesgo de CHC aumenta en proporción al aumento en la presión portal, especialmente a partir de establecerse hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) [5]. Es importante destacar que a pesar de disponer de tratamientos curativos para el VHC, el riesgo de CHC no se elimina en pacientes que presentan fibrosis avanzada previo a la erradicación del VHC [6–9] y que el aumento del síndrome metabólico puede asociarse a un aumento de CHC [10,11]. Existe un potencial aumento en el riesgo de CHC en pacientes con hepatopatía crónica secundaria a enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (por sus siglas en inglés MASLD: *Metabolic Associated Steatotic Liver*

Disease) sin cirrosis [12]. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para poder establecer la incidencia y el riesgo asociado en esta población.

Aunque la presencia de cirrosis también es un factor de riesgo importante para CCI, los factores de riesgo están menos definidos ya que se puede desarrollar sobre hígado sano. Su desarrollo se asocia principalmente a la infestación por tremátodos (*Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*), presencia de quistes de colédoco, consumo de alcohol, la infección por VHC y por VHB [13]. En el Sur de Asia se ha descrito que el VHB se asocia a un incremento del doble en el riesgo de CCI [11]. Así mismo, el desarrollo de angiosarcoma hepático se asocia a la exposición a cloruro de vinilo e históricamente a la exposición de Thorotrast® (dióxido de torio con torio-232) un contraste usado en radiología que actualmente está en desuso [14,15]. La exposición ambiental da lugar al concepto de exposoma, el cual relaciona la exposición de factores de riesgo ambientales desde el nacimiento hasta la muerte y que modulan el riesgo de desarrollar enfermedades, como son el CHC y el CCI [16].

El CHC se desarrolla principalmente en pacientes con hepatopatía avanzada (hasta en el 80% de los casos)[10,17,18] y es la primera causa de mortalidad en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática[19]. Tradicionalmente, el desarrollo de cirrosis hepática y CHC se ha asociado con el consumo excesivo de alcohol e infección crónica por VHB y/o VHC. La distribución mundial de estas etiologías varía en función del momento en que se introdujeron estrategias de tratamiento específico para cada etiología como son la vacunación poblacional contra VHB, el acceso a tratamientos antivirales para erradicar el VHC y la aplicación de estrategias poblacionales para la modificación del consumo excesivo de alcohol. Globalmente estos cambios se han traducido progresivamente en una disminución de etiologías virales, dando paso a un aumento en el porcentaje de pacientes con esteatosis hepática asociada a síndrome metabólico, ahora denominada MASLD[20,21]. Se estima que esta última etiología será la causa principal de enfermedad hepática crónica ya que su prevalencia global ha aumentado hasta un 50,4% en los últimos años y será una etiología principal para el desarrollo de CHC en las próximas décadas, con incrementos de hasta un 137% [22,23].

Estadía y tratamiento del carcinoma hepatocelular

La clasificación pronóstica Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) se publicó por primera vez en 1999 [24]. Este sistema es el más utilizado a nivel mundial para el estadiaje y pronóstico del CHC. Las guías españolas aceptadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo para el diagnóstico y tratamiento del CHC [25,26], las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) de práctica clínica para el manejo del CHC [27,28], las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)[29,30] y las guía de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD)[31] recomiendan la clasificación BCLC como el sistema de estadiaje de referencia.

Desde la creación de la primera versión de la estrategia BCLC, se han realizado actualizaciones para incluir los resultados de los estudios que han modificado la práctica clínica, con impacto en el pronóstico del CHC. La última versión de la clasificación BCLC se publicó en el año 2022 (Figura 1) [32]. Esta mantiene el eje principal de la clasificación, refina la caracterización de los pacientes, e incorpora los últimos avances en el tratamiento del CHC y un nuevo apartado relacionado con el concepto de migración de tratamiento y/o proceso de decisiones clínicas.

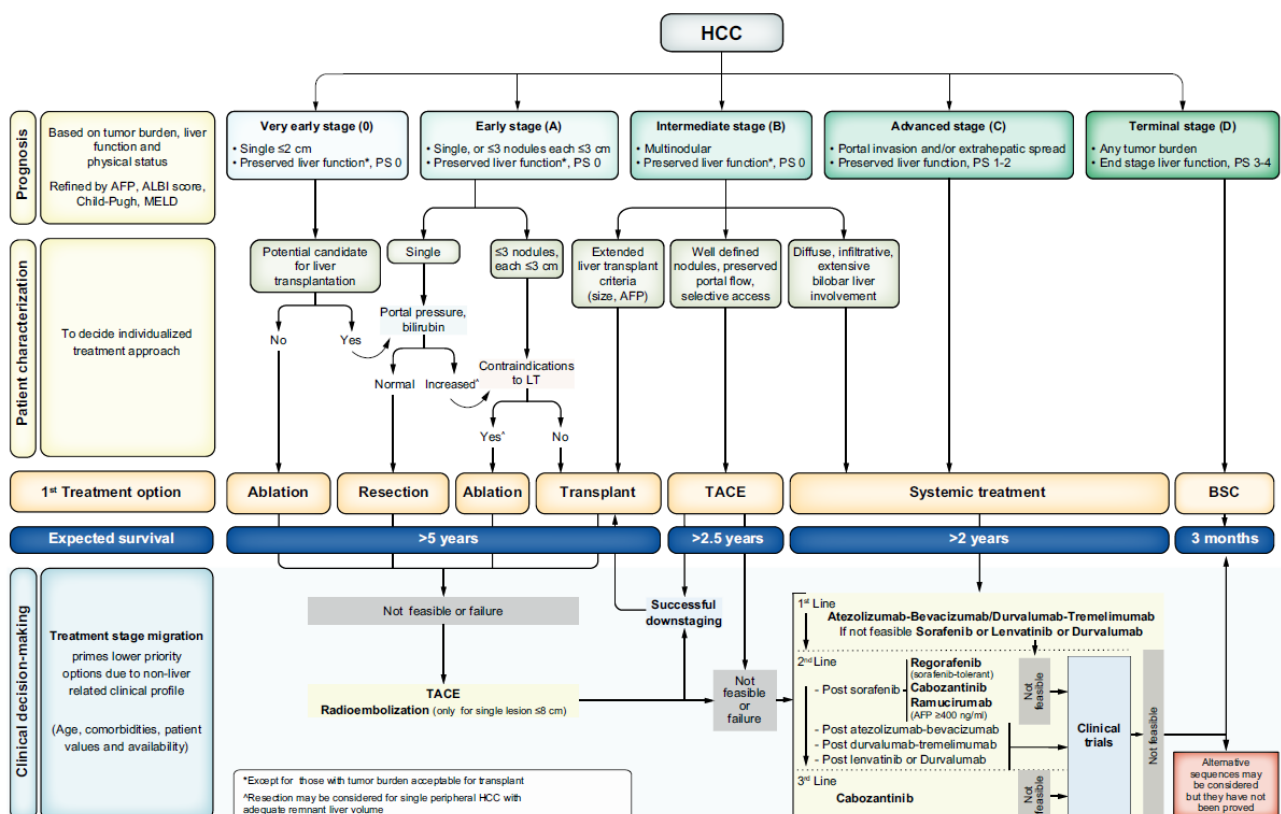


Figura 1. Algoritmo BCLC de estadiaje y estrategia de tratamiento en el 2022.

Abreviaciones por las siglas en inglés (traducción en castellano entre paréntesis). HCC: Hepatocellular carcinoma (Carcinoma hepatocelular); AFP: Alpha-fetoprotein (Alfa-fetoproteína), ALBI score: Albumin-Bilirubin score (Índice Albúmina-bilirrubina); MELD: Model for End-stage Liver Disease (Modelo para enfermedad hepática en estadio terminal); ECOG-PS: Eastern

Cooperative Oncology Group-performance status (Estado funcional); LT: Liver transplantation (Trasplante hepático); TACE: Transarterial chemoembolization (Quimioembolización transarterial); BSC: Best Supportive Care (Cuidados paliativos). (Figura tomada de: *Reig et al. J Hepatol 2022 [32]*) La clasificación BCLC cuenta con cinco estadios tumorales que se definen a partir de tres variables asociadas al pronóstico del paciente con CHC: carga tumoral, función hepática y los síntomas relacionados al cáncer (esto último conocido por las siglas en inglés ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group – Performance status*).

- BCLC-0 (estadio muy temprano): se define como un CHC único, igual o menor a 2 cm sin invasión macrovascular ni diseminación extrahepática en pacientes con función hepática conservada y sin síntomas relacionados al tumor (ECOG-PS 0).
- BCLC-A (estadio temprano): se define como un CHC único independiente de su tamaño o en caso de la presencia de más de un nódulo, estos tienen que ser hasta un máximo de 3 nódulos de CHC y todos ellos con un tamaño menor o igual a 3 cm, sin presencia de invasión macrovascular, diseminación extrahepática o síntomas relacionados al tumor (ECOG-PS 0).
- BCLC-B (estadio intermedio): se define como un CHC multifocal (se exceden los criterios definitorios para el estadio BCLC-A) con una función hepática conservada, sin presencia de síntomas relacionados al tumor (ECOG-PS 0), sin invasión macrovascular ni diseminación extrahepática.
- BCLC-C (estadio avanzado): se define como un CHC con presencia de invasión macrovascular o extensión extrahepática, una función hepática preservada y pueden presentar síntomas leves relacionados al tumor (ECOG-PS igual o menor a 2).
- BCLC-D (estadio terminal): se define como el estado en el que los pacientes tienen síntomas relacionados con el tumor (ECOG-PS mayor a 2) y/o una función hepática alterada que no permiten administrar un tratamiento oncoespecífico y no son candidatos a trasplante hepático. Los pacientes que presentan una disfunción hepática importante que evita la administración de tratamientos oncoespecíficos pueden ser candidatos para trasplante hepático. Sin embargo, el acceso al trasplante hepático puede ser descartado por una carga tumoral de CHC mayor a los criterios establecidos o por la presencia de comorbilidades no relacionadas al CHC que ocasionan un mal pronóstico a corto plazo, sobrepasando el beneficio potencial del trasplante

hepático. En estos casos, el tratamiento prioriza el control sintomático y las medidas de soporte.

De acuerdo al algoritmo BCLC, la expectativa de supervivencia media para pacientes con CHC, que siguen las recomendaciones de tratamiento, debería ser de más de 5 años, 2,5 años, 2 años y 3 meses para los estadios BCLC 0/A, B, C y D, respectivamente [32].

En pacientes con CHC en estadio muy temprano y temprano (BCLC 0/A) la clasificación BCLC recomienda la resección quirúrgica, el trasplante hepático o tratamientos ablativos como tratamientos de primera elección y potencialmente curativos. La decisión de ofrecer uno u otro viene definida por el perfil de cada paciente y específicamente por la localización del CHC y/o comorbilidades de los pacientes.

El tratamiento para pacientes con CHC en estadio BCLC-0 se elige acorde al potencial acceso al trasplante hepático. En caso de que el paciente sea un potencial candidato a trasplante hepático (no presenta criterios de exclusión definidos por el centro evaluador) y no presenta signos de HTPCS se considera a la resección quirúrgica como el tratamiento de primera elección. En estos casos, la evaluación de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica indicará si existen datos que se relacionan con un aumento en el riesgo de recurrencia del CHC, como son la presencia de nódulos satélite y/o invasión microvascular, y decidir si la mejor estrategia debería ser considerar al paciente para realizar un trasplante hepático [33,34].

Por otro lado, el trasplante hepático es el tratamiento indicado para pacientes con un CHC en estadio BCLC-0 con HTPCS y/o disfunción hepática y sin contraindicaciones para el mismo. La HTPCS se define como la presencia de un gradiente de presión venosa hepática mayor o igual a 10 mmHg y/o la presencia de datos clínicos de hipertensión portal (por ejemplo: várices esofágicas, circulación colateral o valores de elastografía concluyentes) [35,36].

En el caso de pacientes en estadio BCLC-A con un CHC único sin HTPCS ni disfunción hepática la primera opción de tratamiento es la resección quirúrgica. La presencia de HTPCS y/o disfunción hepática reflejada por un incremento de la bilirrubina se asocian a un riesgo alto de complicaciones posterior a la resección quirúrgica y con una menor supervivencia [37]. Por ello, el trasplante hepático se considera como primera elección en dicho escenario. En caso de un CHC único igual o menor a 3 cm sin opción a trasplante hepático o resección quirúrgica (por presencia de HTPCS, disfunción

hepática o comorbilidades) se debe considerar el tratamiento ablativo. El trasplante hepático se considera de elección para pacientes con estadio BCLC-A multifocal que se encuentre dentro de los criterios para trasplante hepático. La ablación y la TACE se recomiendan como tratamiento puente cuando los tiempos de espera en lista de trasplante superan los 6 meses. Su aplicación disminuye el riesgo de salida de pacientes de la lista de espera de trasplante hepático por progresión tumoral.

El manejo del CHC es un proceso asistencial dinámico y el concepto de migración de tratamiento o progresión intratable son claves al momento de tomar decisiones clínicas. Tradicionalmente, la migración de tratamiento se considera cuando el perfil de un paciente no permite proponer la primera opción de tratamiento recomendado y se le ofrece el tratamiento recomendado para el estadio siguiente (hacia la derecha). Sin embargo, la última clasificación del BCLC ha introducido la opción de migración de tratamiento (hacia la izquierda) hacia el trasplante hepático en aquellos pacientes que cumplen los criterios de *downstaging* [38]. En el caso de los pacientes con un CHC en estadio BCLC-0/A que no pueden recibir tratamiento quirúrgico, trasplante hepático o ablación, se recomienda evaluar estrategias como son la quimioembolización transarterial (por sus siglas en inglés TACE: *Transarterial chemoembolization*) o si esta opción no es posible, se puede considerar radioembolización transarterial, ya que ha mostrado ser segura o que se asocia a respuesta tumoral[39]. El uso de radioterapia corporal estereotáctica (por sus siglas en inglés SBRT: *stereotactic body radiation therapy*) se ha descrito en diversos estadios como monoterapia o en forma combianda con sorafenib[40] y podría ser considerada dentro de las opciones de tratamiento cuando no se dispone de opciones de tratamiento que mejoren la supervivencia. Sin embargo, faltan estudios prospectivos o metanálisis de datos individuales que permitan definir su uso en CHC [41,42].

Tratamientos ablativos en CHC

La indicación de la ablación en CHC varía en función del estadio, sea un estadio BCLC-0/A con tumor único o un estadio BCLC-A multifocal (hasta 3 nódulos, ninguno >3 cm, sin presencia de invasión macrovascular, diseminación extrahepática o un PS-0). En el caso de CHC en estadio BCLC-0 y BCLC-A únicos, los tratamientos ablativos son considerados como la primera opción de tratamiento en pacientes que no tienen indicación de resección quirúrgica, en quienes se considera que los datos de la pieza quirúrgica no aportarán información que cambie el manejo y/o pacientes que

no se consideran candidatos a trasplante hepático. En el caso de CHC en estadio BCLC-A multifocal sin opción a trasplante hepático, la ablación puede ser considerada como tratamiento en función de las características del CHC, función hepática y comorbilidades del paciente [25,27,32].

Las técnicas actuales de ablación son la radiofrecuencia (RFA, por sus siglas en inglés: *Radiofrequency ablation*), la ablación por microondas (MWA, por sus siglas en inglés: *Microwave ablation*), la inyección percutánea con etanol (PEI, por sus siglas en inglés: *Percutaneous ethanol injection*), la crioablación, el láser, la electroporación irreversible y el ultrasonido focalizado de alta intensidad. Actualmente las técnicas más empleadas en la práctica clínica son la RFA y la MWA por abordaje percutáneo y guiadas bajo visión directa con ayuda de técnicas de imagen. En casos de pacientes con un CHC en estadio BCLC-0/A con indicación de tratamiento ablativo, pero que posterior a la evaluación por el radiólogo intervencionista, se considera que por la localización del CHC no es posible realizar un tratamiento con ablación percutánea, existe la posibilidad de realizar la RFA y/o la MWA por acceso vía laparoscópica o por laparotomía [43–45]. Esta opción se puede considerar, si las condiciones clínicas del paciente lo permiten, antes de aplicar una migración de tratamiento.

La eficacia de la ablación percutánea (RFA/MWA) es comparable a la obtenida con la resección quirúrgica en pacientes con estadio BCLC-0 (muy temprano), ya que se alcanzan tasas de necrosis completa superiores al 95% y se considera como costo-eficaz en esta población [46–49].

La RFA se basa en la aplicación de una corriente eléctrica alterna que va de entre 350 a 450 kHz mediante un electrodo colocado en la punta de una aguja y que se introduce en el tumor por medio de visión directa con ayuda de técnicas de imagen. Al aplicar la corriente eléctrica se crea un circuito cerrado que retorna por medio de parches pegados en la piel, esto produce una elevación de la temperatura a nivel de la punta del electrocatéter que alcanza los 60 – 100°C, con lo que se ocasiona necrosis coagulativa y muerte celular [50]. El mecanismo de acción de la MWA es similar: se produce un aumento de temperatura directamente en el tumor, efecto secundario a la reordenación molecular polar (principalmente de moléculas de agua) dentro de un campo de las MWA oscilantes que tienen frecuencias de entre 915 a 2450 MHz. Estas ondas se distribuyen de forma equitativa en el tejido desde el electrocauterio sin retorno de la corriente mediante parches y alcanza un mayor volumen de tejido en cada aplicación, por lo que puede tratar lesiones mayores que la RFA (3 – 5 cm) (Figura 2)[50]. La ablación mediante RFA o MWA tiene un buen perfil de seguridad con un bajo porcentaje de complicaciones mayores (<5%) y baja mortalidad (0 – 0.3 %) [51–54].

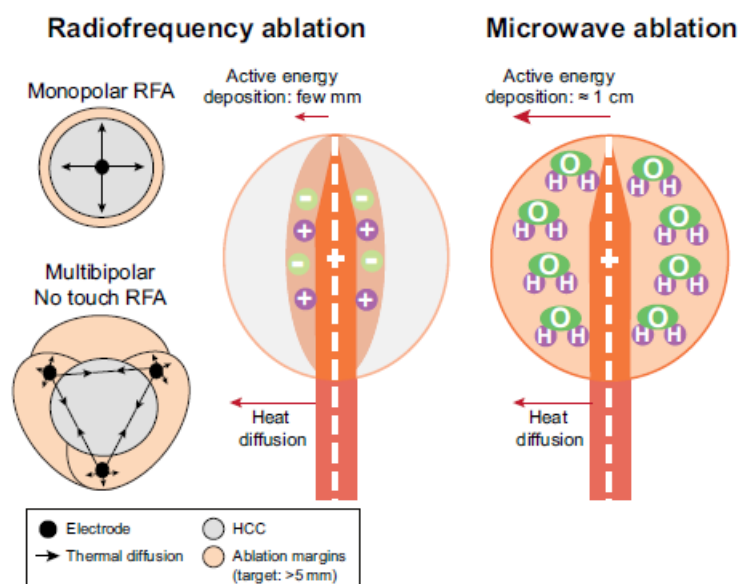


Figura 2. Ablación por radiofrecuencia y por microondas.

Abreviaciones por las siglas en inglés (traducción en castellano entre paréntesis). RFA: Radiofrequency Ablation (Ablación por radiofrecuencia); HCC: Hepatocellular carcinoma (Carcinoma hepatocelular). (Figura modificada de: *Nault, et al. J Hepatol 2018 [50]*)

La PEI se puede utilizar como tratamiento alternativo único o en combinación con la RFA o la MWA como un complemento en pacientes seleccionados que presentan una localización del CHC subóptima y que podrían beneficiarse de esta técnica para lograr una necrosis completa del tumor y disminuir el riesgo de lesionar las estructuras adyacentes. La decisión de su uso depende en la evaluación del radiólogo en el momento de realizar el procedimiento ablativo. Este procedimiento se basa en la aplicación de alcohol absoluto al 99.5% directamente al CHC mediante la inserción eco guiada de una aguja de 22 G. Este procedimiento se puede repetir en diferentes áreas del CHC para lograr una infiltración de alcohol adecuada y se puede repetir en diferentes días en función de la necrosis lograda.

Recurrencia del CHC posterior a los tratamientos ablativos

El éxito del tratamiento ablativo con RFA o MWA radica en varios puntos confluentes. El principal paso es realizar una adecuada estadificación del CHC para elegir el tratamiento que potencialmente ofrecerá mejor supervivencia. En caso de tener opción de ofrecer diferentes tratamientos es necesario individualizar el tratamiento según las características clínicas del paciente y características del tumor (por ejemplo: localización y dificultad técnica para el tratamiento).

El objetivo del tratamiento ablativo del CHC en estadio BCLC-0/A es obtener una respuesta completa. La respuesta completa se define como la ausencia de actividad tumoral en los estudios radiológicos dinámicos contrastados o la visualización de necrosis en el área tumoral tratada mediante ablación [28,55–57]. La respuesta completa se ha reportado como un predictor de la mejoría de la supervivencia global, razón por la cual la recurrencia tumoral cambia el pronóstico del paciente con CHC [58,59].

Posterior al tratamiento ablativo, es indispensable disponer de una vigilancia radiológica protocolizada con criterios radiológicos bien definidos para lograr la identificación temprana en caso de recurrencia y tener la posibilidad de realizar nuevamente un tratamiento ablativo si se mantiene un estadio temprano (BCLC-A) y las características clínicas del paciente lo permiten.

Por lo tanto, la tasa de recurrencia tumoral, el tiempo para que la recurrencia tumoral se identifique y la supervivencia global son eventos que deben ser registrados en los estudios de tratamiento mediante ablación del CHC para contar con datos informativos para la adecuada interpretación del pronóstico en estos pacientes. Sin embargo, se han encontrado datos de recurrencia y de supervivencia discordantes entre los estudios publicados y esto dificulta la comparación e interpretación de los datos disponibles. Por ejemplo, la supervivencia se suele reportar con diferentes unidades de medición: mediana global, tasas por año y agrupación de supervivencia según características clínicas como son el tamaño y/o número de nódulos del CHC. Doyle et al.[60] registró la supervivencia libre de enfermedad en mediana (años) y algunos estudios como los de Takigawa et al.[61], de Ryu T. et al.[62] y de Yang Y. et al.[63] han reportado la supervivencia global en forma de supervivencia a 1, 3 y 5 años. En la Tabla 1 se describe los datos supervivencia y las unidades utilizadas en estudios de ablación en CHC.

Tabla 1: Supervivencia reportada en estudios de ablación en CHC publicados hasta agosto 2023.

Primer autor	N	RFA o MWA como 1º tto	Tto previo	Md de seguimiento (m)	Supervivencia				
					Global	1 a (%)	3 a (%)	5 a (%)	10 a (%)
Sala M [58]	49	SI	NO	25	36 m ⁽¹⁾	87	51	27	-
Shiina S [64]	1,170	SI	NO	38,2	59,1%	96,6	80,5	60,2	27,3
Morimoto M [65]	153	NO	SI	34	-	95	75	59	-
Okuwaki Y [66]	115	SI	NO	39,6	-	92,7	55,4	43,7	-
N Kontchou [54]	235	SI	NO	27	48 m ⁽¹⁾	-	60	40	-
Yang B [67]	124	SI	NO	46	-	91	61	40	-
Yokoyama K [68]	472	SI	NO	-	-	96,3	87,5	55,6	27,6 (8 a)
Cho JY [69]	438	SI	NO	68,4	-	98	86,3	72,8	-
Zhang W [70]	525	NO	NO	54 / 62 ⁽²⁾	-	96	75	66,0	35
Doyle A [60]	301	SI	NO	3,6 a	7,8 a ⁽¹⁾	98,2 / 93,3 ⁽³⁾	86,2 / 77,6 ⁽³⁾	79 / 70,9 ⁽³⁾	-
Chen HY [71]	349	NO	SI	36,2	67,2 % ⁽⁴⁾	95,5	80,4	67,2	-
Preel A [72]	281	NO	SI	36,6	-	96,9	74,7	-	-
Yang Y [73]	398	SI	NO	58,7	-	-	89,6 ⁽⁵⁾	76,2 ⁽⁵⁾	51,27 (8 a) ⁽⁵⁾
Takigawa [61]	821	NO	SI	40	-	97,4	84,8	73,4	-
Han [74]	964	SI	NO	84	138 m ⁽¹⁾	99% / 98% ⁽⁶⁾	91% / 86% ⁽⁶⁾	80% / 73% ⁽⁶⁾	59% / 50% ⁽⁶⁾

Abreviaciones: CHC: Carcinoma hepatocelular; md: Mediana; tto: tratamiento; RFA: Ablación por radiofrecuencia; MWA: Ablación por microondas; m: meses; a: años. (1) Mediana; (2) Pacientes con recurrencia / sin recurrencia; (3) CHC ≤ 2 cm / > 2 cm; (4) Supervivencia acumulativa a 5 años; (5) Pacientes con recurrencia de CHC; (6) Localización no capsular / localización capsular.

Posterior a la ablación es necesario tener en cuenta la variabilidad en las definiciones para recurrencia así como la diversidad de los protocolos de vigilancia radiológica en los estudios disponibles. Así mismo, la recurrencia tumoral del CHC puede presentarse de forma intrahepática o extrahepática.

Un ejemplo de esta heterogeneidad es la mediana de tiempo a recurrencia posterior a la ablación percutánea (RFA/MWA). La gran variabilidad de este evento queda reflejada en el amplio rango de meses que va desde 10 hasta 30 meses [54,60,65,66,72,75,76]. Zytoon et al.[75] reportaron una mediana de recurrencia de 11 meses, con diferencias en función del tipo de recurrencia siendo de 6 meses en casos de recurrencia local y de 18 meses en casos de recurrencia intrahepática del CHC.

Otros autores como Komorizono Y. et al.[76] describen todas las recurrencias locales del CHC dentro de los siguientes 18 meses a la primera ablación. Se ha demostrado que el tiempo a recurrencia del CHC está relacionado con el número de tumores presentes al momento de la ablación. Preel A. et al.[72] encontraron un tiempo a recurrencia intrahepática de 29,8 meses, pero al analizar por número de tumores se observó un tiempo a recurrencia de 34,3 meses en casos de CHC unifocal, de 8,5 meses en CHC bifocal y de 5,3 meses en CHC trifocal.

Otro punto importante a destacar es el criterio para registrar la recurrencia. La definición de recurrencia influye en cómo se presentan los resultados, ya que autores como Nguyen et al.[77] informaron una mediana de recurrencia de 25,3 meses, pero que aumentó a 31,7 meses al describir solo el subgrupo de recurrencias intrahepáticas (sin considerar recurrencias locales), lo cual indica que es necesario identificar factores de riesgo específicos para los distintos patrones de recurrencia del CHC. La Tabla 2 muestra los reportes de recurrencia de los estudios representativos realizados en ablación en CHC.

Tabla 2: Recurrencia del CHC reportada en estudios de ablación en CHC publicados hasta agosto 2023.

Primer autor	n	RFA o MWA como 1° tratamiento	Tratamiento previo	Mediana de seguimiento (m)	Recurrencia				
					Tiempo a recurrencia	Global	RL	IHD	NEH
Shiina S [64]	1,170	SI	NO	38,2	-	-	-	1 a: 25,6% 3 a: 63,3% 5 a: 74,8% 10 a: 81%	-
Hori T [78]	104	SI	NO	18,1	-	-	1 a: 9,7% 2 a: 15,4% 3 a: 20,4%	-	-
Komorizono Y [76]	80	NO	SI	16	18 m (RL)	-	26%	18%	0
Kim YS [79]	62	NO	SI	19	16,3 m (RL+IHD) 20,5 m (IHD) SLR: 12 m: 55% 24 m: 26%	62,9% (RL+IHD)	26,4%	53,2%	-
Zytoon AA [75]	40	NO	SI	24,1	11 m (global) 6 m (RL) 18 m (IHD) SLR: 1 a: 54,6% 2 a: 27,3% 3 a: 20%	65% (RL+IHD)	23%	52,5%	-

Morimoto M [65]	153	NO	SI	34	-	54%	-	-	-
Okuwaki Y [66]	115	SI	NO	39,6	-	51,3% (IHD)	-	51,3%	-
N`Kontchou [54]	235	SI	NO	27	19,7 m (RL) SLR: 23 m (md) 3 a: 35% 5 a: 18%	53,6% (RL+IHD)	11,5%	42,1%	-
Yang B [67]	124	SI	NO	46	SLR: 1 a: 64% 2 a: 44% 3 a: 31% 4 a: 24% 5 a: 24%	50%	48,4%	51,6%	6,5%
Cho JY [69]	438	SI	NO	68,4	-	68,9% 1 a: 23,1% 3 a: 58,4% 5 a: 70,8%	27,6%	41,3%	-
Zhang W [70]	525	NO	NO	54 / 62 ⁽¹⁾	-	21% (2 años)	-	-	-
Doyle A [60]	301	SI	NO	3,6 a	0,9 a (RL) 1,1 a (IHD) 1,5 a (NEH) SLR 1,98 a (md)	66,4%	16,6%	46,2%	3,3%
Chen HY [71]	349	NO	SI	36,2	SLR 2º recurr: 1 a: 61,1% 3 a: 22,1% 5 a: 11,7%		35,1% ⁽²⁾	64,9% ⁽²⁾	-
Preel A [72]	281	NO	SI	36,6	29,8 m (IHD) SLR 18,6 m (md)	-	19,2%	51,6%	-
Yang Y [73]	398	SI	NO	58,7	-	24,6% ⁽³⁾	14,3% ⁽³⁾	46,9% ⁽³⁾	39% ⁽³⁾
Suwa K [80]	249	SI	SI	364 d RFA y 1150 d MWA	SLR (MWA): 1 a: 71,4% 2 a: 35,3% SLR (RFA): 1 a: 66,1% 2 a: 40,4%	-	MWA: 1 a: 10,9% 2 a: 24,4% RFA: 1 a: 8,3% 2 a: 19,9%	MWA: 1 a: 26,2% 2 a: 65,5% RFA: 1 a: 32,4% 2 a: 53,5%	-
Takigawa [61]	821	SI	NO	40	-	1 a: 23,6% 3 a: 53,7% 5 a: 71,6% (IHD+RL)	1 a: 7,8% 3 a: 17,3% 5 a: 23,8%	1 a: 17% 3 a: 43,8% 5 a: 62,6%	-
Han [74]	964	SI	NO	84	-	26% (RL)	26%	-	-
Bruix [81]	106	SI	NO	-	SLR: 22,1 m (md)	-	-	-	-

Abreviaciones: CHC: Carcinoma hepatocelular; RFA: Ablación por radiofrecuencia; MWA: Ablación por microondas; m: meses; a: años; RL: Recurrencia local; IHD: Intrahepática distal; NEH: Nueva extrahepática; SLR: Supervivencia libre de recurrencia.

(1) Pacientes con recurrencia / sin recurrencia; (2) Segundas recurrencias; (3) Estudio realizado en recurrencias tardías (>2 años).

Las características clínicas y tumorales previas al primer tratamiento ablativo (RFA/MWA) en los pacientes con CHC en estadio BCLC-0/A son factores que pueden impactar en la tasa de éxito para conseguir una respuesta completa, en la tasa de recurrencia tumoral, en el tiempo para presentar recurrencia del CHC y en el tipo de recurrencia tumoral. Los estudios disponibles que se realizaron con el objetivo de identificar factores de riesgo de recurrencia en su mayoría son retrospectivos. En los análisis se incluyeron variables clásicas como función hepática, cifras de alfa-fetoproteína, estadio tumoral y la localización del CHC, pero con la limitante de ser poblaciones muy heterogéneas[60,63,71,72,82].

La localización tumoral se ha descrito como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de recurrencia del CHC, sin embargo, existe debate con reportes contradictorios que confirman localizaciones de riesgo[74] y otros que no han encontrado esta asociación. Por ejemplo, se ha señalado un mayor riesgo de recurrencia local cuando el CHC se encuentra en contacto con un vaso sanguíneo [67,80], mientras que otros estudios no han encontrado esta localización del CHC como un riesgo para recurrencia tumoral [75,76,78,79]. El análisis por nódulo de CHC de forma individual es otro factor potencialmente limitante al momento de interpretar los resultados disponibles. Este tipo de análisis estadístico considera la respuesta al tratamiento ablativo por nódulo y no por desenlaces por paciente, sin controlar aspectos importantes como la existencia de riesgos competitivos como la presencia de comorbilidades y el trasplante hepático [67,75,76,79,80].

Otras limitantes importantes en los estudios disponibles en ablación de CHC, es que la metodología de algunos estudios permite la inclusión de pacientes con antecedente de otros tratamientos para CHC previo al tratamiento ablativo o la realización de tratamiento combinado con otras técnicas locorregionales. Otros evalúan la localización tumoral de riesgo para recurrencia por localización individual o agrupando únicamente algunas localizaciones de riesgo dentro de un grupo para el análisis. Finalmente, la mayoría de los resultados disponibles reflejan la práctica de hacer más de 15 años sin tener en cuenta los avances técnicos en el campo [69,75,76,78,79,83]. Esta variabilidad se refleja en la heterogeneidad de los resultados reportados y, aunque son informativos, dificulta la interpretación y comparación entre estudios.

Dos puntos importantes del diseño metodológico de los estudios en ablación son en primer lugar definir de forma precisa el “tiempo cero” para iniciar el tiempo de seguimiento. Para poder definir adecuadamente el tiempo a recurrencia, es necesario recordar que la supervivencia se relaciona con la respuesta completa (éxito de la ablación) al tratamiento ablativo. Existen pacientes que tienen

persistencia de CHC posterior a la ablación y que podrían ser candidatos para recibir más de un tratamiento ablativo para lograr una respuesta completa. Si se toma el “tiempo cero” al momento del tratamiento, existe el riesgo de sobreestimar el tiempo a recurrencia por la presencia de casos que no lograron obtener una respuesta completa inicial. El “tiempo cero” que debería ser considerado adecuado para el análisis de recurrencia es al momento de conseguir la primera respuesta completa documentada mediante los estudios de imagen. Esto mejoraría el análisis para establecer de forma más exacta cuál es el beneficio del tratamiento exitoso en la supervivencia, situación que no se lleva a cabo de forma sistemática en los estudios de ablación del CHC.

Y en segundo lugar, se debería considerar los distintos eventos evolutivos durante el tratamiento ablativo del CHC. El motivo de la decisión clínica al momento de seleccionar el tratamiento secuencial en caso de recurrencia del CHC es una variable no reportada en los estudios de ablación y podría ayudar a identificar los pacientes con riesgo de fallar al tratamiento, así como afinar la selección del tratamiento inicial en el manejo del CHC.

Proceso de decisión clínica y cambio de estrategia en el tratamiento del CHC en pacientes que desarrollan recurrencia posterior a la ablación percutánea

La última actualización de la clasificación pronóstica Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) incorporó un capítulo específico sobre “Proceso de decisiones clínicas”. El objetivo de este apartado es resaltar la responsabilidad de los miembros de los comités multidisciplinares dedicados al manejo del CHC en la toma de decisiones a partir de factores individuales de cada paciente [32].

Por medio de las decisiones clínicas centradas en el paciente, existe la posibilidad de identificar aquellos pacientes con diagnóstico de un CHC en estadio BCLC-0/A candidatos a tratamiento ablativo pero que por la presencia de comorbilidades, la localización del tumor, la disponibilidad del tratamiento o el deseo propio del paciente, no son candidatos a la primera opción recomendada. Así, las características intrínsecas del paciente modulan la toma de decisión de tratamiento y definen la necesidad de aplicar el concepto de migración de tratamiento hacia la derecha de la clasificación del BCLC.

El objetivo del tratamiento ablativo de los pacientes con CHC en estadio BCLC-0/A es lograr una respuesta completa y mejorar la supervivencia. Tras un tratamiento ablativo, la vigilancia protocolizada tiene por objetivo identificar la recurrencia radiológica o complicaciones relacionadas

con la cirrosis. La importancia del proceso de toma de decisión va más allá de seleccionar el tratamiento inicial del CHC. En caso de identificar la recurrencia, el proceso de toma de decisión clínica se realiza nuevamente por medio de la evaluación de las características del paciente. Esto es clave para seleccionar el tratamiento secuencial, ya que la función hepática y las comorbilidades pueden modificarse durante la evolución y pueden condicionar un cambio en el perfil del paciente con respecto al momento que fue evaluado para el primer tratamiento ablativo. A pesar de la información existente sobre el impacto de las características del CHC en las tomas de decisiones, actualmente no es posible proponer un algoritmo que contemple las futuras modificaciones de las características clínicas, función hepática y carga tumoral en el momento de indicar un nuevo tratamiento ablativo. Esto depende de cada paciente y es un análisis de “go/no go” individualizado. Por ello, si el paciente no es candidato a recibir tratamiento es necesario describir detalladamente el motivo por el cual se toma dicha decisión y reflejar si la misma está condicionada por las características del CHC, función hepática o comorbilidades. Toda esta información permitiría definir lo que se denomina cambio de estrategia de tratamiento basado en el paciente.

En este sentido, existen datos limitados de una cohorte de Países Bajos y 2 cohortes asiáticas sobre la recurrencia del CHC no tratable posterior al tratamiento ablativo. Desafortunadamente, estos estudios detallan el perfil de los pacientes de forma superficial [62,73,84]. La falta de información y descripción detallada de los eventos evolutivos posteriores al primer tratamiento ablativo hasta llegar a un cambio de estrategia del CHC, impide la comprensión del manejo del CHC en la práctica clínica en vida real. Esta información es indispensable para orientar mejor a los pacientes con CHC en cuanto al pronóstico y para mejorar el diseño de futuros ensayos clínicos, especialmente en el contexto de datos positivos en términos de recurrencia libre de enfermedad con inmunoterapia como tratamiento adyuvante [85].

Impacto de la pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19) en el manejo del cáncer hepático

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19 por sus siglas en inglés: *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria aguda severa ocasionada por la infección por el coronavirus SARS 2 (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés: *Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2*). Desde su detección en Wuhan, China, se han registrado hasta 772,138,818 casos confirmados y 6,985,964 muertes atribuidas a la infección por SARS-CoV-2 según los últimos datos reportados por la Organización de las Naciones Unidas hasta el mes de noviembre de 2023 [86].

Durante la primera ola de la pandemia por la infección de SARS-CoV-2 se modificó la práctica clínica habitual en todos los ámbitos de la Medicina. Específicamente, en los pacientes con cirrosis, quienes son considerados una población susceptible a infecciones por tener una disfunción del sistema inmune que se correlaciona al grado de hepatopatía [87–89], y constituyen una población de riesgo a desenlaces negativos. Diversos estudios han encontrado un riesgo aumentado de presentar una descompensación hepática secundaria a procesos infecciosos, independiente si es etiología bacteriana o viral [90,91]. Se ha descrito deterioro de la función hepática clínicamente relevante en pacientes con cirrosis e infección por SARS-CoV-2 y una tasa de mortalidad del 34% dentro de los 30 días posteriores a la infección [92].

A pesar de tener información sobre el aumento en la mortalidad en pacientes con cirrosis e infección por SARS-CoV-2, al momento de la realización de este trabajo de tesis no se contaba con datos sobre el efecto en la mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer hepático. La información disponible provenía de cohortes pequeñas retrospectivas, sin una descripción detallada de los pacientes con CHC, como por ejemplo los estudios de Iavarone et al. donde se describieron 19 pacientes y de Kim et al. donde reportaron 11 pacientes con CHC e infección por SARS-CoV-2 [92,93]. Un estudio más reciente, realizado por Pazgan-Simon, et al., describió la mortalidad en pacientes con cirrosis y CHC con infección por SARS-CoV-2, sin embargo, cuenta con pocos pacientes con CHC (n = 7) para poder generar conclusiones sólidas [94].

La pandemia por SARS-CoV-2 ha sido un evento importante y probablemente será considerado como un modificador del pronóstico de los pacientes con cáncer hepático. En un estudio multicéntrico internacional que se lideró desde el grupo BCLC y la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico en Milan, se evaluó el impacto de la primera ola de la pandemia por SARS-CoV-2 en las diferentes áreas de la actividad asistencial en 76 centros dedicados al manejo del cáncer hepático. En este estudio se reportó que el 87% de estos centros modificaron su práctica clínica habitual en el manejo del cáncer hepático. Así mismo, ocasionó interrupciones importantes en los tratamientos de cáncer en todo el mundo, incluyendo tratamientos quirúrgicos y ablativos [95]. Estos datos se replicaron en otras cohortes, donde también informaron interrupciones del manejo del cáncer hepático [96–98].

De la información disponible se puede predecir que la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer hepático es una variable que se debe considerar dentro de los análisis de mortalidad. Es necesario una descripción detallada en una mayor cohorte para poder determinar el impacto real de

la infección en la mortalidad. De hecho, los cambios derivados de la pandemia sobre la supervivencia en el cáncer hepático se mostrarán en los próximos años. Estos datos permitirán incorporar el impacto de posibles infecciones en la valoración pronóstica de los pacientes en caso de que se produzca otra pandemia por cualquier agente infeccioso.

HIPÓTESIS

1. La evolución del CHC no solo está condicionada por el estadio tumoral al momento de definir el tratamiento, sino también por factores relacionados con las características del CHC como son la localización del tumor, comorbilidades y edad del paciente.
2. El pronóstico de los pacientes con CHC está determinado por factores externos a la función hepática, estado general o el tratamiento indicado.

OBJETIVOS

Objetivos principales:

- 1) Evaluar las características basales y evolutivas de los pacientes con CHC tratados con ablación percutánea (RFA/MWA) como primera opción de tratamiento. Analizar si existen factores que se asocien a recurrencia o progresión del CHC posterior al tratamiento ablativo percutáneo.
- 2) Evaluar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en la mortalidad de los pacientes con cáncer hepático.

Objetivos secundarios:

- 1) Describir las características de los pacientes con CHC únicos menores de 3 cm que fueron tratados con ablación percutánea mediante radiofrecuencia o microondas como primera opción de tratamiento.
- 2) Evaluar la tasa de recurrencia y el tiempo a recurrencia del CHC posterior al tratamiento ablativo percutáneo con radiofrecuencia o microondas como primera opción de tratamiento.
- 3) Analizar los motivos que condicionaron un cambio de estrategia terapéutica por recurrencia no tratable con métodos ablativos por radiofrecuencia o microondas en el proceso de toma de decisión para el tratamiento secuencial en CHC.
- 4) Generar un score predictivo de respuesta al tratamiento ablativo que contemple variables no relacionadas con la clasificación BCLC y que permita identificar dentro de un mismo estadio de BCLC el riesgo de recurrencia para categorizar a los pacientes en alto o bajo riesgo de recurrencia/progresión de CHC.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

RESUMEN DEL ESTUDIO 1
Risk of Treatment Failure and Death after Ablation in Hepatocellular Carcinoma
Patients — A Multiparametric Prediction [99]

**Riesgo de fracaso al tratamiento y muerte tras la ablación de pacientes con carcinoma
hepatocelular — Una predicción multiparamétrica**

Introducción: Las guías internacionales para el manejo del carcinoma hepatocelular (CHC) recomiendan la ablación como el tratamiento de elección en caso de CHC en estadio BCLC-0/A. Sin embargo, existe información limitada sobre la evolución posterior a la ablación y como los eventos evolutivos durante el seguimiento impactan en el proceso de toma de decisiones, específicamente en la decisión de tratamientos secuenciales tras la recurrencia del CHC.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de las características del paciente y del CHC al momento del primer tratamiento con ablación y al momento de recurrencia del CHC en el proceso de toma de decisión.

Métodos: Se evaluaron pacientes con CHC en estadio BCLC-0/A tratados con ablación percutánea desde enero 2010 hasta noviembre 2018. Se registraron las variables clínicas y radiológicas como edad, localización tumoral al momento de la ablación, patrón de recurrencia, patrón de progresión y las comorbilidades presentes durante el seguimiento. Se establecieron definiciones sobre la localización del CHC para la ablación como “subóptima” u “óptima” y se definió el momento de cambio de estrategia de tratamiento, registrando la causa que determinó la toma de decisión. El proceso de toma de decisión clínica fue en base a la carga tumoral, la función hepática y/o las comorbilidades. El análisis estadístico incluyó el tiempo a recurrencia, censurando al momento de muerte, día de último seguimiento o realización de trasplante hepático. El análisis estadístico de tiempo a evento se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox para evaluar el riesgo de evento de muerte y de cambio de estrategia de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron un total de 225 pacientes con CHC (39,1% eran BCLC-0 y 60,9% eran BCLC-A), 190 tenían un CHC único y en 82,6% de estos eran ≤ 3 cm. La tasa de respuesta completa y la mediana de supervivencia global fueron de 96% y 60,7 meses, respectivamente. Se observó un aumento del riesgo de muerte en pacientes con más de un CHC (cociente de riesgo 3,1), en aquellos que tenían un Child-Pugh B o C contra A o no cirróticos (cociente de riesgo 2,4) y un índice Albúmina-Bilirrubina de 2 contra 1 (cociente de riesgo 3,2). Los CHC en una localización “subóptima” presentaron un menor tiempo a recurrencia. Cuando el motivo de no indicar tratamiento oncoespecífico fue la presencia de comorbilidades, el riesgo de muerte aumentó significativamente (cociente de riesgo 2,0, $p=0,0369$) en comparación con aquellos pacientes que pudieron recibir

tratamiento oncoespecífico a pesar de presentar recurrencia. **Conclusiones:** Estos resultados describen el impacto de las comorbilidades al momento de definir los tratamientos secuenciales tras la recurrencia posterior a la ablación. Los pacientes no candidatos a tratamientos secuenciales por comorbilidades tras la recurrencia son una población huérfana y es mandatorio identificar tratamientos efectivos para esta población.

Article

Risk of Treatment Failure and Death after Ablation in Hepatocellular Carcinoma Patients—A Multiparametric Prediction

Sergio Muñoz-Martínez ^{1,2,3}, Víctor Sapena ^{4,5}, Ángeles García-Criado ^{1,3,6}, Anna Darnell ^{1,3,6}, Alejandro Forner ^{1,2,3,7}, Ernest Belmonte ^{1,3,6}, Marco Sanduzzi-Zamparelli ^{1,2,3,7}, Jordi Rimola ^{1,6}, Alexandre Soler ^{1,6}, Neus Llarch ^{1,2,3,7}, Gemma Iserte ^{1,2,7}, Ezequiel Mauro ^{1,2,3}, Carmen Ayuso ^{1,2,3,6}, Jose Rios ^{4,5}, Jordi Bruix ^{1,2,3,7}, Ramon Vilana ^{1,2,6,*} and María Reig ^{1,2,3,7,*}

- ¹ Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; sergio.munoz@vhir.org (S.M.-M.)
 - ² Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), 28029 Madrid, Spain
 - ³ Faculty of Medicine, University of Barcelona, 08007 Barcelona, Spain
 - ⁴ Department of Clinical Pharmacology, Medical Statistics Core Facility, Hospital Clinic of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
 - ⁵ Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Autonomous University of Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
 - ⁶ Liver Oncology Unit, Radiology Department, CDI, Hospital Clinic of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
 - ⁷ Liver Oncology Unit, Liver Unit, ICMDM, Hospital Clinic of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
- * Correspondence: rvilana@clinic.cat (R.V.); mreig1@clinic.cat (M.R.)
 † These authors contributed equally to this work.



Citation: Muñoz-Martínez, S.; Sapena, V.; García-Criado, Á.; Darnell, A.; Forner, A.; Belmonte, E.; Sanduzzi-Zamparelli, M.; Rimola, J.; Soler, A.; Llarch, N.; et al. Risk of Treatment Failure and Death after Ablation in Hepatocellular Carcinoma Patients—A Multiparametric Prediction. *Cancers* **2023**, *15*, 3269. <https://doi.org/10.3390/cancers15133269>

Academic Editors: Alessandro Vitale and Masaru Enomoto

Received: 10 May 2023

Revised: 3 June 2023

Accepted: 14 June 2023

Published: 21 June 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Patients with early-stage BCLC 0/A hepatocellular carcinoma (HCC) who are not candidates for liver transplantation or resection are treated with percutaneous ablation according to guidelines. Nevertheless, these patients are at high risk of HCC recurrence and physicians must apply different criteria to choose the salvage treatment as part of the Clinical Decision-Making process. This study analyzed the outcome of 225 BCLC 0/A HCC patients treated with ablation, focusing beyond the classical factors of tumor burden, liver function, and/or performance status. We found that the risk of death is two times higher (HR 2.0) if the comorbidities prevent further sequential locoregional or systemic treatments. The data in this study provide significant and useful prognosis information for physicians and provide valuable information to researchers involved in clinical practice and research by adding granularity to the evolutionary events of HCC patients with recurrence after percutaneous ablation.

Abstract: Background: Ablation is a first-line treatment for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-0/A hepatocellular carcinoma (HCC). However, there are scarce data about patients' outcomes after recurrence. The present study evaluates the impact of patient and tumor characteristics at baseline and at recurrence on the Clinical Decision-Making process. Methods: We evaluated BCLC-0/A patients treated with percutaneous ablation from January 2010 to November 2018. Clinical and radiological data such as age, tumor location at ablation, pattern of recurrence/progression, and comorbidities during follow-up were registered. Tumor location was divided into 'suboptimal' vs. 'optimal' locations for ablation. The Clinical Decision-Making was based on tumor burden, liver dysfunction, or comorbidities. The statistical analysis included the time-to-recurrence/progression, censoring at time of death, date of last follow-up or liver transplantation, and time-to-event was estimated by the Kaplan–Meier method and Cox regression models to evaluate the risk of an event of death and change of treatment strategy. Results: A total of 225 patients [39.1% BCLC-0 and 60.9% BCLC-A] were included, 190 had unifocal HCC and 82.6% were ≤ 3 cm. The complete response rate and median overall survival were 96% and 60.7 months. The HCC nodules number (Hazard Ratio—HR 3.1), Child-Pugh (HR 2.4), and Albumin-Bilirubin score (HR 3.2) were associated with increased risk of death during follow-up. HCC in 'suboptimal location' presented a shorter time to recurrence. When comorbidities prevented further loco-regional or systemic treatment, the risk of death was significantly increased (HR 2.0, $p = 0.0369$) in comparison to those who received treatment.

Conclusions: These results expose the impact of non-liver comorbidities when considering treatment for recurrence after ablation in the real-world setting and in research trials. Ultimately, we identified an orphan population for which effective interventions are needed.

Keywords: hepatocellular carcinoma; ablation; comorbidities; elderly; clinical decision-making; survival; pattern of progression

1. Introduction

The landscape of hepatocellular carcinoma (HCC) has changed in the setting of systemic treatment, but also in the interventional field. Super-selective intra-arterial therapies or external radiotherapy approaches are proposed as competitive options for ablation in early-stage HCC [1,2]. Nevertheless, there are no robust data on prioritizing those treatments, and ablation is still the first recommended option in most of the International Clinical Guidelines for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-0 or A who are not candidates for liver transplantation (LT) or surgery [1,3–5]. Complete response (CR) is a predictor of improved overall survival (OS) [6,7]. At the time of recurrence, physicians apply a multiparametric approach where the characterization of additional parameters is routinely applied and leads to a potential indication of salvage treatment. However, there are no data about what parameters dictate the decision to treat or not, while there is scarce information about the proportion of patients left untreated because of whatever reason. There is one uncentric Netherlands cohort [8] and two Asian cohorts [9,10] that reported patients in whom the recurrence is unamenable to repeat ablation. However, there are limited data about evolutionary events after HCC ablation (and re-treatments) until reaching a change of treatment strategy. This information is relevant both for understanding what the real-world management of HCC patients is, and also to inform the design and outcome assumptions in research trials in the adjuvant setting. Recurrence-free survival is a commonly accepted primary end-point in such studies but if they suffer from an imbalance in the proportion of patients treated at recurrence, the mandatory overall survival data may be heavily flawed and contradict any finding about recurrence-free survival [11–15]. Recently, the IMBRAVE 50 trial testing the Atezolizumab–Bevacizumab combination to reduce the risk of death has been announced positive [16] and when data become public, there will be a major need to critically inspect the data.

The Barcelona Clinic Liver Cancer 2022 strategy incorporated a specific chapter that highlights the role of the patient's profile, as well as the evolutionary events at the time of defining the first and subsequent treatments [1]. This Clinical Decision-Making process is the result of the multiparametric analysis of objective factors, some of which are beyond the BCLC stage itself, such as HCC location, patient age, or pattern of HCC recurrence/progression, and subjective factors such as patient values and treatment availability.

Studies on HCC ablation usually report the evolutionary events until death to evaluate overall survival. However, in this study, we report an HCC cohort treated with ablation as the first strategy, documenting all the evolutionary events and focusing on detailing all the reasons that define the re-treatments strategy and the reason for the failure in the ablation treatment strategy.

This study analyzed the outcome of HCC patients treated with ablation, focusing on factors beyond tumor burden, liver function, and/or performance status. The age (elderly vs. non-elderly) at HCC treatment, HCC location, pattern of recurrence/progression after ablation, and competing risk factors related to comorbidities were also analyzed. This study identifies an orphan population, which is the group of patients who do not receive HCC-specific treatment due to comorbidities and for which effective interventions are needed.

2. Patients and Methods

This is a retrospective cohort study that evaluated BCLC-0/A HCC patients treated with percutaneous ablation either by radiofrequency ablation (RFA) or microwave ablation (MWA) from January 2010 to November 2018. Inclusion criteria: (1) patients older than 18 years, (2) HCC diagnosed according to the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines [17–19], and (3) patients that underwent percutaneous ablation (RFA or MWA) as first-line therapy for their HCC. Exclusion criteria: Patients with a diagnosis of cancer different from HCC or without the minimum information required for the analysis (See Data Collection section). The liver disease etiology was determined in every case by evaluating the clinical history (search for metabolic risk factors, risk factors for viral hepatitis, alcohol intake, family liver disease history), laboratory analysis for viral hepatitis (Hepatitis C virus, Hepatitis B virus), and autoimmune autoantibodies. In those patients with suspicion of metabolic diseases, we also add ferritin levels and ceruloplasmin serum levels. If there was no clear liver disease etiology, a liver biopsy was performed. Data collection was performed from clinical history and registered in a database created specifically for this study (See the registered variables in Supplementary Materials S1). The study was approved by the Institutional Review Board (HCB/2019/0737 and HCB/2022/0292).

2.1. Study Definitions

Elderly: Elderly was defined by the conventional 65-year cut-off [20–22].

Locations: HCC location was divided into two categories according to the evaluation of the easiness of access, potential risk of complications, or locations that had been reported in previous studies to have a higher local recurrence rate [23–28]:

Suboptimal location: At least one HCC nodule was in one of the following areas: anterior subcapsular, hepatic dome, or in contact with or at <1 cm proximity to the heart, gastrointestinal tract, gallbladder, large blood vessels, or hepatic hilum.

Optimal location: All other locations.

2.2. Ablation Techniques Used in the Study

Percutaneous ablation procedures (RFA and MWA) were performed percutaneously and guided by ultrasound using local anesthesia and conscious sedation. RFA was performed using one of 3 possible pieces of equipment: an RF 2000 system electric generator with an expandable thermal needle, RadioTherapeutics Corp., Mountain View CA; a Radionics, Inc., Burlington, MA electric generator with a 17 gauge (G) monopolar electrode and a 2 or 3 cm internally cooled-tip needle; and an AMICA electric generator, Hospital Service, Italy with a monopolar electrode with a 2–3 cm cooled-tip 17 G needle. The applied power could vary between 100 and 150 watts (W) with a median treating time of 15–20 min. The MWA procedure was also performed percutaneously and guided by ultrasound using local anesthesia and conscious sedation. The AMICA equipment (Hospital Service, Aprilia, Noale, Italy) was used with a 2450 MegaHertz (MHz) energy generator and a thermocoagulation electrode with an internally cooled 16 G needle. The applied power was between 60 and 80 W, with an average of 6 to 10 min duration. In both procedures, the needle tract was cauterized by withdrawing the electrode while hot to prevent hemorrhagic adverse events and potential HCC dissemination. The treatment is chosen based on the HCC characteristics, usually performed in one procedure session and during a 24-h hospitalization surveillance for potential adverse events related to the procedure.

Co-adjuvant percutaneous ethanol injection (PEI) was performed in selected patients considered to have a suboptimal location HCC that would benefit from PEI as an adjunct to the percutaneous ablation with RFA or MWA to achieve CR and to avoid the risk of contiguous structures damage. The decision to perform it depends on the radiologist's evaluation, which considers the HCC characteristics, mainly the presence or not of a suboptimal HCC location. The PEI procedure was performed by inserting a 22 G needle

directly into the HCC nodule and injecting 100% alcohol. The procedure could be repeated over different days according to the necrosis achieved.

Response assessment was evaluated by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) at months 1 and 3, and magnetic resonance (MR) or computerized tomography (CT) at month 6 and thereafter every 6 months. CR was registered if there was an absence of tumoral activity in a dynamic contrast-enhanced radiological test or the image visualized necrosis includes all the tumor areas after the ablation. Failure to achieve CR was considered as no-CR [29,30].

2.3. Pattern of Recurrence/Progression after the First Percutaneous Ablation

Intrahepatic recurrence was divided into—*Local recurrence (LR)*: Unequivocal hyperenhancing lesion in the ablated region that had previously achieved CR and—*New Intrahepatic lesion (NIH)*: New nodule ≥ 1 cm in a different location to the previously treated nodule. Extrahepatic progression was registered upon detection of a new lesion outside the liver (new extrahepatic lesion: NEH) or new vascular and/or biliary tract invasion. Time to intrahepatic recurrence or extrahepatic progression was defined as the time between the date of CR and the date of LR, NIH, and/or NEH.

Change of treatment strategy was defined by one of the following reasons: HCC not amenable to further ablation due to a technical reason such as visibility, accessibility, or tumor burden exceeding the BCLC staging criteria for ablation. This would be classified as a failure of treatment strategy reflecting the failure of ablation to control the disease. If the strategy after failure consisted of Best Supportive Care (BSC), patients were divided according to the reason for it: (1) symptomatic HCC progression, (2) patient comorbidities, or (3) liver dysfunction.

2.4. Follow-Up Protocol

Patients had clinical, laboratory, and radiological evaluation prior to each ablation procedure, and a CEUS one month after the procedure. Follow-up was planned according to the evaluation at the first month after the procedure: CR or no-CR. If the patient achieved CR at the first month, a 3-month CEUS follow-up was performed. If the patient had CR at month 3, the next control was at month 6 by MR. If the patient maintained patient maintained CR at month 6, radiological follow-up was performed every 6 months for 2 years with MR. After the 2-year follow-up with CR, the patient reverted to a 6-month ultrasound follow-up. Clinical and laboratory evaluation was performed at the time of radiological control. If the patient had no-CR in the ablated lesion at the 1st month of follow-up control, the patient was retreated with ablation if baseline criteria for ablation were maintained. If the patient had new lesions in subsequent follow-up controls plus preserved liver function, performance status, and tumor burden criteria for ablation, re-treatment with ablation was evaluated. Adverse events and/or complications were evaluated according to severity, graded according to Clavien-Dindo classification [31] and according to the Society of Interventional Radiology definition [32,33].

2.5. Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as median and interquartile range [IQR: 25th–75th percentiles] and absolute ranges (minimum, maximum). Categorical or ordinal data were expressed as absolute frequency and percentages (%). Group comparisons were performed using a Mann–Whitney U test for continuous or ordinal variables, and Fisher’s exact test for categorical variables. Balance assessment between optimal location HCC vs. suboptimal location HCC patients was performed by means of standardized differences (STD). STD $> 10\%$ indicates unbalance [34]. Time-to-recurrence/progression was defined as the time between the date when the patient achieved CR and the date of recurrence/progression while censoring at the time of death and the date of the last follow-up or transplant. Since ablation in patients ultimately transplanted was used as bridging, such an instance was not considered a change of strategy. Time-to-event for each outcome was expressed as median

and 95% confidence interval (95% CI), estimated by the Kaplan–Meier method. Survival curves were compared using the log-rank test. Cox regression models were performed, estimating Hazard Ratios (HR) and their 95% CI, to evaluate the risk of event for death and change of treatment strategy. Post-baseline parameters were considered as time-dependent factors. The level of significance was set at 5% (two-sided). All statistical analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Baseline Characteristics and Percutaneous Ablation Procedure

Between January 2010 and November 2018, 384 HCC patients were treated with ablation at our Institution; 225 met the inclusion criteria and were included in this analysis. The excluded patient's summary is detailed in Supplementary Materials S2. Table 1 summarizes the baseline characteristics of the cohort study: 88 (39.1%) patients were BCLC-0 and 137 (60.9%) were BCLC-A. Median alpha-fetoprotein (AFP) was 7 ng/mL [IQR 4–19] (range 1–2928) in the whole cohort. Ninety patients (40%) had an AFP beyond the normal range (≥ 10 ng/mL) and their median AFP was 22 ng/mL [IQR 15–41] (min–max 15–2928).

Table 1. Baseline study cohort characteristics.

Patient Profile	n = 225
Age at diagnosis (years), median [IQR]	66 [57–74.6]
Gender (male), n (%)	144 (64)
Etiology, n (%)	
HCV ^a	154 (68.4)
Enol	42 (18.7)
Others ^b	11 (4.9)
HBV ^c	11 (4.9)
Metabolic syndrome	7 (3.1)
Arterial hypertension, n (%)	104 (46.2)
Diabetes, n (%)	60 (26.7)
Patients treated with DAA, n (%)	55 (35.7) ^d
Sustained Viral Response, n (%)	53 (96.4)
Child-Pugh, n (%)	
A	180 (81.8)
B	39 (17.7)
C	1 (0.5)
Non-cirrhotic	5
ALBI score, n (%)	
ALBI 1	192 (85.3)
ALBI 2	31 (13.8)
ALBI 3	2 (0.9)
BCLC, n (%)	
0	88 (39.1)
A	137 (60.9)
Nodule diameter (mm), median [IQR] (min–max)	22 [17–28] (10–50)
Median number of nodules, [IQR] (min–max)	1 [1,1] (1–3) ^d

Table 1. Cont.

Number of nodules, n (%)	
1	190 (84.4)
>1	35 (15.6)
Unifocal HCC, n (%) ^e	
≤2 cm	88 (46.3)
2–≤3 cm	69 (36.3)
>3 cm	33 (17.4)
Total bilirubin (mg/dL), median [IQR]	1.1 [0.8–1.6]
Albumin (g/L), median [IQR]	38 [35–41]
AFP (ng/mL), median [IQR] (min–max)	7 [3,4,6–19] (1–2928)
AFP (ng/mL), n (%)	
<10	135 (60)
≥10	90 (40)
INR, median [IQR]	1.2 [1.1–1.3]
Platelet count ($\times 10^9$ /L), median [IQR]	107 [70–150]

Abbreviations: IQR: Interquartile range; HCV: Hepatitis C virus; HBV: Hepatitis B virus; DAA: Direct-acting antiviral; ALBI score: Albumin-Bilirubin score; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP: Alpha-fetoprotein; HCC: Hepatocellular carcinoma; HDV: Hepatitis D virus; INR: International Normalized Ratio. ^a 13 patients with HCV and alcohol etiology combination, 1 patient with HCV and autoimmune hepatitis, and 1 patient with HCV and HBV coinfection. ^b Others: enol with metabolic associated liver disease (4), cryptogenic (n = 4); primary biliary cholangitis (n = 2); alcohol with hemochromatosis (n = 1). ^c Three HBV patients co-infected with HDV, and 4 patients with HBV and alcohol etiology combination. ^d Two patients with 3 HCC nodules. ^e Percentages over 190 unifocal HCC cases.

Table 2 shows the baseline characteristics according to HCC location (optimal vs. suboptimal location).

Table 2. Baseline characteristics according to HCC location.

Patients Profile	All Cohort (n = 225)	Optimal Location HCC (n = 108)	Suboptimal Location HCC (n = 117)	STD (%)
Age at diagnosis (Years), median [IQR]	66 [57–74.6]	66 [56.6–76.1]	66.6 [57.2–74]	2.0
Gender (male), n (%)	144 (64)	70 (64.8)	74 (63.2)	3.3
Etiology, n (%)				
HCV	154 (68.4)	75 (69.4) ^a	79 (67.5) ^b	31.3
Enol	42 (18.7)	21 (19.4)	21 (18.0)	
Others	11 (4.9)	2 (1.9) ^c	9 (7.7) ^d	
HBV	11 (4.9)	7 (6.5) ^e	4 (3.4) ^f	
Metabolic syndrome	7 (3.1)	3 (2.8)	4 (3.4)	
Patients treated with DAA, n (%)	55 (35.7)	24 (32)	31 (39.2)	15.2
Child-Pugh, n (%)				
A	180 (81.8)	90 (84.9)	90 (78.9)	23.0
B	39 (17.7)	15 (14.2)	24 (21.1)	
C	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0)	

Table 2. Cont.

Patients Profile	All Cohort (n = 225)	Optimal Location HCC (n = 108)	Suboptimal Location HCC (n = 117)	STD (%)
Non-cirrhotic	5	2	3	
ALBI score, n (%)				
ALBI 1	192 (85.3)	97 (89.8)	95 (81.2)	38.0
ALBI 2	31 (13.8)	9 (8.3)	22 (18.8)	
ALBI 3	2 (0.9)	2 (1.9)	0 (0)	
Arterial hypertension, n (%)	104 (46.2)	52 (48.1)	52 (44.8)	6.7
Diabetes, n (%)	60 (26.7)	27 (25)	33 (28.4)	7.8
BCLC, n (%)				
0	88 (39.1)	47 (43.5)	41 (35)	17.4
A	137 (60.9)	61 (56.5)	76 (65)	
AFP (ng/mL), median [IQR] (min-max)	7 [3,4,6–19] (1–2928)	7 [4–14.5] (2–286)	7 [3,4,6–19] (1–2928)	7.8
AFP (ng/mL), n (%)				
<10	135 (60)	70 (64.8)	65 (55.6)	19.0
≥10	90 (40)	38 (35.2)	52 (44.4)	
Number of nodules, n (%)				
1 nodule	190 (84.4)	101 (93.5)	89 (76.1)	50.1
>1 nodule	35 (15.6)	7 (6.5)	28 (23.9)	
Type of treatment, n (%)				
RFA	209 (92.9)	99 (91.7)	110 (94)	42.6
MWA	13 (5.8)	8 (7.4)	5 (4.3)	
Combined RFA/MWA ^g	3 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.7)	
Number of insertions, median [IQR] (min-max)	0/1 [1] (1–3)	0/1 [1] (1–3)	0/1 [1] (1–3)	48.2
PEI performed as additional treatment, n (%)	53 (23.6)	4 (3.7) ^h	49 (41.9)	100

Abbreviations: IQR: Interquartile range; STD: Standardized mean difference; HCV: Hepatitis C virus; HBV: Hepatitis B virus; DAA: Direct-acting antiviral; ALBI score: Albumin-Bilirubin score; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP: Alpha-fetoprotein; RFA: Radiofrequency ablation; MW: Microwave ablation; PEI: Percutaneous ethanol injection; HDV: Hepatitis D virus; min: minimum; max: maximum. ^a. 8 patients with HCV and enol combination and 1 patient with HCV and autoimmune hepatitis. ^b. 5 patients with HCV and enol combination and 1 patient with HCV-HBV combination. ^c. Enol with metabolic associated liver disease (2). ^d. Cryptogenic (4); enol with metabolic associated liver disease (2), primary biliary cholangitis (2), enol with hemochromatosis (1). ^e. 1 HBV patient co-infected with HDV. ^f. 2 HBV patients co-infected with HDV. ^g. Procedures not performed in the same nodule. ^h. 3 patients with HCC nodule in posterior subcapsular location and 1 patient with HCC nodule in proximity to kidney.

Supplementary Table S1 describes the distribution of albumin-bilirubin (ALBI) score according to Child-Pugh score. Supplementary Table S2 shows the distribution of patients according to tumor location. The standardized mean difference was >10% between these two groups as per etiology, patients treated with DAA, Child-Pugh, ALBI score, BCLC stage, AFP level (<10 ng/mL vs. ≥10 ng/mL), number of nodules, number of insertions, and combined ablative treatment.

Figure 1 describes the distribution of the first ablation procedure by the lesion's location. In brief, 209 (92.9%) patients were treated with RFA, 13 (5.8%) with MWA, and 3 (1.3%) with RFA plus MWA in the same session. One hundred and seventeen (52%) patients

had a suboptimal location, and 49 (41.9%) of them had percutaneous ethanol injection (PEI) as an additional treatment in the first procedure (Supplementary Table S3).

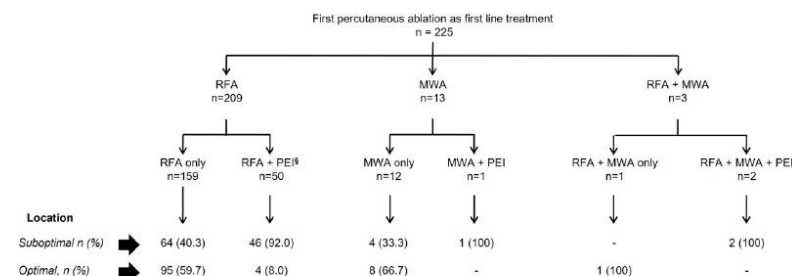


Figure 1. Distribution of the first percutaneous ablation procedure. §: 13 patients received RFA in the main nodule and PEI in a 2nd or 3rd nodule. The rest of the patients were treated with a combination of RFA and PEI in the same nodule. Abbreviations: HCC: Hepatocellular carcinoma; Hepato-CC: Hepato-Cholangiocarcinoma; RFA: Radiofrequency ablation; MWA: Microwave ablation; PEI: Percutaneous ethanol injection.

Outcomes: After a median follow-up of 33.1 months [IQR 17.1–62.6], 106 (47.1%) patients had died and 57 (25.3%) had been transplanted. The median OS of the whole cohort was 60.7 months (95%CI 52.0–73.2).

Radiological outcome: Two-hundred sixteen out of the 225 patients achieved CR and 9 (4%) did not achieve CR at any time point (no-CR) (Supplementary Tables S4 and S5). Sixty-nine (31.9%) out of the 216 patients who achieved CR maintained CR until database lock and 147 (68.1%) developed recurrence/progression. Their median time to recurrence (TTR) was 18.1 months (95% CI 13.6–22.4). The patterns of recurrence registered were NIH lesions in 82 (55.8%) patients and local recurrence in 56 (38.1%). Additionally, nine (6.1%) patients developed NEH.

The median time to local recurrence was 6.8 months [IQR 4.1–14.6] and 12.2 months [IQR 6.1–24.4] for NIH lesions. The median time to extrahepatic progression was 9.7 months [IQR 3.5–28.3].

3.2. Failure of Ablation Strategy

Eighty-nine (60.5%) of the 147 patients who recurred presented failure of treatment strategy, meaning failure of ablation strategy to control the disease and leading to a change in treatment strategy. Forty-six of these patients (51.7%) received only one ablative treatment, 21 (23.6%) two, 15 (16.9%) three, and 7 patients more than three sessions before meeting the criteria of failure of treatment strategy (Figure 2). The median time to failure of ablation strategy was 22.6 months [IQR 11.1–45.3]. Sixty-six (74.2%) patients developed failure of ablation strategy within the first 3 years (Supplementary Table S6). Thirty-nine patients (43.8%) changed to BSC, 37 (41.6%) to transarterial chemoembolization (TACE), and 13 (14.6%) to systemic treatment.

The median time from first ablation to failure of ablation strategy in patients who were sequentially treated with BSC was 19.8 months [IQR 9.1–39.5]. The causes for selecting BSC were: 15 (38.5%) patients presented severe liver dysfunction, 15 (38.5%) suffered relevant comorbidities, and 9 (23.0%) presented symptomatic progression. Supplementary Table S7 shows the profile of patients who were treated with BSC after failure of ablation strategy due to relevant comorbidities. Among patients who received BSC, 13 were younger than 65 years but LT was not considering due to comorbidities (n = 5), extrahepatic progression (n = 4), intrahepatic recurrence/progression beyond Milan criteria (n = 2), absence of social support (n = 1), and drop-out after enlistment due to porto-pulmonary hypertension progression (n = 1).

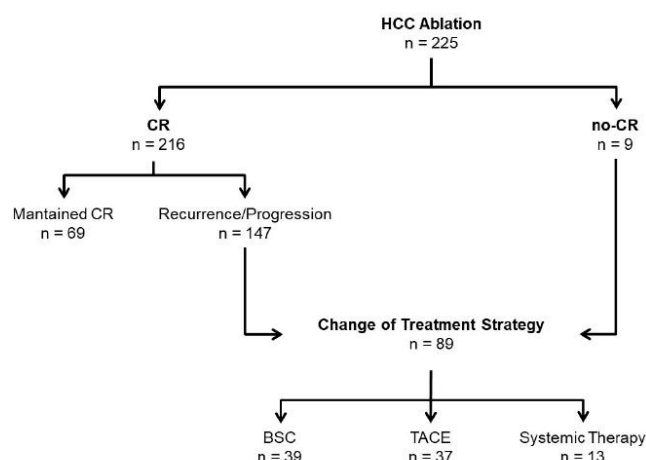


Figure 2. Flow-chart of treatment distribution until CR, no-CR, and change of treatment strategy. Abbreviations: CR: Complete response; no-CR: No complete response; BSC: Best Supportive Care; TACE: Transarterial chemoembolization.

Impact of location: Seventy-six (51.7%) patients with an HCC in the suboptimal location and 71 (48.3%) in the optimal location developed HCC recurrence. Local recurrence was observed in 31 (40.8%) with a suboptimal location and 25 (35.2%) with optimal location HCC; $p = 0.5$. The time to recurrence comparing patients with suboptimal vs. optimal HCC location was of 13.1 months [IQR 9.0–21.0] and 20.7 months [IQR 15.5–31.2], respectively; $p = 0.0771$. A shorter time to recurrence (13.1 vs. 20.7 months, $p = 0.0771$) and median time to change of treatment strategy (17.6 vs. 25.1 months; $p = 0.0961$) were observed in patients with HCC at suboptimal locations.

Among the 89 patients who changed treatment strategy due to meeting the criteria of failure of ablation strategy, 47 (52.8%) had the HCC in a suboptimal location and 42 (47.2%) were in an optimal one. Table 3 describes the sequential treatments for each subgroup. Median time to change of treatment strategy in the suboptimal location vs. optimal HCC location was 17.6 [IQR 8.3–29.7] months and 25.1 [IQR 12.5–43.4] months, $p = 0.0961$. The HR for ablation failure was 1.36 (95%CI, 0.9–2.1, $p = 0.1462$) in HCC suboptimal location (Yes vs. No) and 2.34 (95%CI, 1.3–4.3, $p = 0.0066$) in patients with more than one nodule (>1 vs. 1 nodule) (Table 4).

Table 3. Sequential treatment options according to HCC location.

Change of Treatment Strategy (n = 89)	Optimal Location HCC (n = 42, 47.2%)	Suboptimal Location HCC (n = 47, 52.8%)
Best Support Care, n (%)	20 (47.6)	19 (40.4)
HCC treatment, n (%)	22 (52.4)	28 (59.6)
• TACE, n (%)	17 (77.3)	20 (71.4)
• Systemic treatment, n (%)	5 (22.7)	8 (28.6)

Abbreviations: HCC: Hepatocellular carcinoma; TACE: Transarterial chemoembolization.

Table 4. Univariate analysis of risk factors for Death and Change of Treatment Strategy.

Event	Parameter	Categories (Cat vs. Ref.)	Events/ Patients at Risk	Hazard Ratio (95%CI)	p-Value (Category)	p-Value (Parameter)
All patients (n = 225)						
Death	Age	≥ 65 vs. <65	67/119 vs. 39/106	0.97 (0.65–1.44)	0.8716	0.8716
	Age (cont.)	Increase of 1 year	106/225	1.01 (0.99–1.03)	0.3524	0.3524
	AFP (baseline)	Increase of 100 units	106/225	0.99 (0.86–1.12)	0.8273	0.8273
	BCLC	A vs. 0	67/137 vs. 39/88	1.43 (0.96–2.13)	0.0760	0.0760
	Child-Pugh	B or C vs. non-cirrhotic or A	22/40 vs. 84/185	2.39 (1.48–3.84)	0.0003	0.0003
	ALBI score	ALBI 2 vs. ALBI 1	18/31 vs. 87/192	3.22 (1.92–5.4)	<0.0001	<0.0001
		ALBI 3 vs. ALBI 1	1/2 vs. 87/192	2.43 (0.34–17.58)	0.3796	
	Number of nodules	>1 nodule vs. 1 nodule	17/35 vs. 89/190	3.1 (1.8–5.33)	<0.0001	<0.0001
	Suboptimal location	Yes vs. No	57/117 vs. 49/108	1.28 (0.87–1.87)	0.2111	0.2111
	Nodule diameter	>20–≤30 mm vs. 10–≤20 mm	48/92 vs. 43/99	1.4 (0.92–2.11)	0.1145	0.2791
		>30 mm vs. 10–≤20 mm	15/34 vs. 43/99	1.11 (0.62–2.01)	0.7265	
Change of treatment strategy	Age	≥ 65 vs. <65	55/119 vs. 34/106	0.98 (0.64–1.51)	0.9290	0.9290
	Age (cont.)	Increase of 1 year	89/225	1.00 (0.98–1.02)	0.7098	0.7098
	AFP	Increase of 100 units	89/225	1.10 (1.04–1.16)	0.0012	0.0012
	BCLC	A vs. 0	54/137 vs. 35/88	1.34 (0.87–2.06)	0.1823	0.1823
	Child-Pugh	B or C vs. non-cirrhotic or A	10/40 vs. 79/185	0.9 (0.46–1.74)	0.7440	0.7440
	ALBI score	ALBI 2 vs. ALBI 1	9/31 vs. 80/192	1.4 (0.7–2.83)	0.3433	0.6381
		ALBI 3 vs. ALBI 1	0/2 vs. 80/192	NE	-	
	Number of nodules	>1 nodule vs. 1 nodule	13/35 vs. 76/190	2.34 (1.27–4.32)	0.0066	0.0066
	Suboptimal location	Yes vs. No	47/117 vs. 42/108	1.36 (0.9–2.07)	0.1462	0.1462
	Nodule diameter	>20–≤30 mm vs. 10–≤20 mm	35/92 vs. 39/99	1.1 (0.7–1.74)	0.6824	0.3339
		>30 mm vs. 10–≤20 mm	15/34 vs. 39/99	1.57 (0.86–2.87)	0.1404	

Table 4. Cont.

Event	Parameter	Categories (Cat vs. Ref.)	Events/ Patients at Risk	Hazard Ratio (95%CI)	p-Value (Category)	p-Value (Parameter)
Patients with 1 nodule (n = 190)						
Death	Age	≥ 65 vs. <65	59/106 vs. 30/84	1.08 (0.70–1.69)	0.7236	0.7236
	Age (cont.)	Increase of 1 year	89/190	1.01 (0.99–1.03)	0.2287	0.2287
	AFP	Increase of 100 units	89/190	0.99 (0.86–1.14)	0.8493	0.8493
	BCLC	A vs. 0	50/102 vs. 39/88	1.19 (0.78–1.82)	0.4142	0.4142
	Child-Pugh	B or C vs. non-cirrhotic or A	18/33 vs. 71/157	2.32 (1.37–3.91)	0.0016	0.0016
	ALBI score	ALBI 2 vs. ALBI 1	13/23 vs. 75/165	2.89 (1.6–5.25)	0.0005	0.0015
		ALBI 3 vs. ALBI 1	1/2 vs. 75/165	2.76 (0.38–20.1)	0.3150	
	Suboptimal location	Yes vs. No	44/89 vs. 45/101	1.13 (0.74–1.71)	0.5798	0.5798
	Nodule diameter	>20–≤30 mm vs. 10–≤20 mm	36/69 vs. 39/88	1.24 (0.78–1.96)	0.3599	0.6566
		>30 mm vs. 10–≤20 mm	14/33 vs. 39/88	1.09 (0.59–2.01)	0.7831	
Change of treatment strategy	Age	≥ 65 vs. <65	48/106 vs. 28/84	1.00 (0.62–1.60)	0.9910	0.9910
	Age (cont.)	Increase of 1 year	76/190	1.00 (0.98–1.02)	0.8141	0.8141
	AFP	Increase of 100 units	76/190	1.10 (1.04–1.16)	0.0013	0.0013
	BCLC	A vs. 0	41/102 vs. 35/88	1.17 (0.74–1.84)	0.5102	0.5103
	Child-Pugh	B or C vs. non-cirrhotic or A	8/33 vs. 68/157	0.85 (0.4–1.77)	0.6544	0.6544
	ALBI score	ALBI 2 vs. ALBI 1	6/23 vs. 70/165	1.22 (0.52–2.84)	0.6469	0.9003
		ALBI 3 vs. ALBI 1	0/2 vs. 70/165	NE	-	
	Suboptimal location	Yes vs. No	39/89 vs. 37/101	1.42 (0.9–2.23)	0.1297	0.1297
	Nodule diameter	>20–≤30 mm vs. 10–≤20 mm	26/69 vs. 35/88	1.00 (0.6–1.66)	0.9912	0.2148
		>30 mm vs. 10–≤20 mm	15/33 vs. 35/88	1.66 (0.9–3.07)	0.1032	

Table 4. Cont.

Event	Parameter	Categories (Cat vs. Ref.)	Events/ Patients at Risk	Hazard Ratio (95%CI)	p-Value (Category)	p-Value (Parameter)
Patients with 1 nodule and nodule ≤ 3 cm (n = 149)						
Death	Age	≥ 65 vs. <65	45/86 vs. 26/63	0.98 (0.60–1.59)	0.9295	0.9295
	Age (cont.)	Increase of 1 year	71/149	1.01 (0.99–1.04)	0.2694	0.2694
	AFP	Increase of 100 units	71/149	1.62 (1.01–2.58)	0.0438	0.0438
	BCLC	A vs. 0	32/61 vs. 39/88	1.27 (0.79–2.04)	0.3164	0.3164
	Child-Pugh	B or C vs. non-cirrhotic or A	17/28 vs. 54/121	2.67 (1.53–4.63)	0.0005	0.0005
	ALBI score	ALBI 2 vs. ALBI 1	11/19 vs. 59/128	3.95 (2.03–7.7)	<0.0001	0.0002
		ALBI 3 vs. ALBI 1	1/2 vs. 59/128	2.9 (0.4–21.26)	0.2943	
	Suboptimal location	Yes vs. No	34/70 vs. 37/79	0.99 (0.62–1.58)	0.9617	0.9617
	Nodule diameter	>20 – ≤ 30 mm vs. 10 – ≤ 20 mm	32/61 vs. 39/88	1.27 (0.79–2.04)	0.3164	0.3164
Change of treatment strategy	Age	≥ 65 vs. <65	34/86 vs. 23/63	0.82 (0.48–1.40)	0.4641	0.4641
	Age (cont.)	Increase of 1 year	57/149	0.99 (0.97–1.02)	0.5468	0.5468
	AFP	Increase of 100 units	57/149	1.41 (0.77–2.58)	0.2666	0.2666
	BCLC	A vs. 0	22/61 vs. 35/88	0.97 (0.56–1.66)	0.8982	0.8982
	Child-Pugh	B or C vs. non-cirrhotic or A	7/28 vs. 50/121	1.01 (0.45–2.24)	0.9831	0.9831
	ALBI score	ALBI 2 vs. ALBI 1	4/19 vs. 53/128	1 (0.36–2.81)	0.9938	>0.9999
		ALBI 3 vs. ALBI 1	0/2 vs. 53/128	NE	-	
	Suboptimal location	Yes vs. No	28/70 vs. 29/79	1.15 (0.68–1.93)	0.6057	0.6057
	Nodule diameter	>20 – ≤ 30 mm vs. 10 – ≤ 20 mm	22/61 vs. 35/88	0.97 (0.56–1.66)	0.8982	0.8982

Abbreviations: HCC: Hepatocellular carcinoma; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; 95%CI: 95% Confidence Interval; ALBI: Albumin-bilirubin score.

Impact of age: One-hundred and twenty (53.3%) of the patients were older than 65 years and 29 of them were treated with BSC after ablation due to liver dysfunction (n = 14; 48.3%), comorbidities (n = 10; 34.5%), or symptomatic HCC progression (n = 5; 17.2%). Table 5 shows the causes for recommending BSC in elderly vs. non-elderly patients: liver dysfunction [(6.7% vs. 93.3%), comorbidities (33.3% vs. 66.7%), and symptomatic progression (44.4% vs. 55.6%); $p = 0.0608$]. The rate of patients who received BSC after failure of ablation strategy was 29 (74.4%) and 10 (25.6%) in patients ≥ 65 years and <65 years, respectively.

Table 5. Causes to recommend Best Supportive Care according to age.

Reason [n, (%)]	<65 Years (n = 10)	≥ 65 Years (n = 29)	p-Value (Dichotomized Parameter)	p-Value
Symptomatic progression	4 (44.4)	5 (55.6)	0.1970	0.0608
Liver dysfunction	1 (6.7)	14 (93.3)	0.0574	
Comorbidities	5 (33.3)	10 (66.7)	0.4633	

Abbreviations: HCC: Hepatocellular carcinoma; BSC: Best support care.

Survival: The median OS of the whole cohort was of 60.7 months (95% CI 52.0–73.2). The 1-, 3- and 5-years survival rates were 94.8%, 72.8%, and 50.4%, respectively. Table 4 shows the risk factors of death in the whole cohort. The sole risk factors were number of lesions, Child-Pugh class, and ALBI score. The median OS of patients with HCC in a suboptimal location was 60.7 months (95%CI, 45.6–75.5) vs. 61.0 months (95%CI, 51.8–76.7) in the optimal HCC location, $p = 0.209$. Supplementary Materials S3 shows a sub-analysis performed excluding MW patients ($n = 13$).

Table 6 displays the risk factors for death in patients who received BSC after ablation. The HR was 2 (95%CI 1.04–3.82; $p = 0.0369$) for BSC due to comorbidities vs. TACE or systemic treatment; HR: 3.23 (95%CI 1.36–7.65; $p = 0.0079$) for BSC due to symptomatic progression vs. BSC for liver dysfunction; HR: 3.65 (95%CI 1.53–8.26; $p = 0.0035$) for BSC due to symptomatic progression vs. BSC for comorbidities and HR: 1.13 (95%CI 0.53–2.42; $p = 0.7470$) for BSC for liver dysfunction vs. BSC for comorbidities.

Table 6. Univariate analysis of risk factors for death according to the reason that defined the selection of Best Supportive Care as the post-ablation treatment.

Event	Parameter	Contrasts	HR (95%CI)	p-Value (Contrast)	p-Value (Parameter)
Death	Change of treatment strategy (td)	BSC for comorbidities vs. for HCC treatment	2 (1.04–3.82)	0.0369	<0.0001
		BSC for symptomatic progression vs. for liver dysfunction	3.23 (1.36–7.65)	0.0079	
		BSC for symptomatic progression vs. for comorbidities	3.65 (1.53–8.26)	0.0035	
		BSC for liver dysfunction vs. for comorbidities	1.13 (0.53–2.42)	0.7470	

Abbreviations: td: Time-dependent; HCC: Hepatocellular carcinoma; BSC: Best supportive care.

3.3. Adverse Events

After 371 ablation sessions, the complication rates by severity, graded according to Clavien-Dindo classification [31], were 26 (7.0%) grade I–II complications and 5 (1.3%) ≥ grade III. According to The Society of Interventional Radiology [32,33], 21 (5.7%) were mild, 3 (0.8%) moderate, 5 (1.3%) severe, 1 (0.3%) life-threatening, and 1 (0.3%) death. (See details in Supplementary Table S8). There were five grade III complications among the 225 patients. This represents a per-patient rate of 2.2% and corresponds to a 1.3% rate considering a total of 371 sessions. Complications included: one hemoperitoneum that was solved with selective arterial embolization; one hemothorax solved by arterial embolization; two liver abscesses that resolved with abscess drainage and antibiotics, one of them associated with intestinal perforation and the other with ischemic hepatitis; and one patient with severe liver decompensation that evolved to death. Four of these five patients had an HCC in a suboptimal location at the time of the ablation. There was only one case of seeding (0.3% considering the total of ablation sessions, which represents 0.4%

of the total cohort) (See Supplementary Materials S4 for details on grade III adverse events and seeding cases).

4. Discussion

This study validates the response rate (96%), the competitive median OS results (60.9 months), and the 1-, 3-, and 5-year survival rates reported by ourselves and other authors in BCLC 0/A patients treated with percutaneous ablation [11,12,28,35–42]. Additionally, it adds key information about the value of factors that physicians usually consider in the Clinical Decision-Making process but for which there was no objective information to share with patients until this manuscript. Thereby, this is the first study that assessed the risk of death according to the comorbidities, liver function, or symptomatic progression at the time of developing HCC recurrence after receiving percutaneous ablation.

Our study characterizes the risk of death after ablation failure and survival while censoring at the time of liver transplantation. This involves the expected rate of intrahepatic recurrence or extrahepatic progression (68.1%), the rate of change of treatment strategy (60.5%) due to HCC recurrence not amenable to repeated ablation, and the rate of patients who developed HCC recurrence and received BSC (26.5%). Finally, it informs about the expected median time from achieving CR with ablation to change of treatment strategy (22 months). This item is relevant as a novel endpoint in studies where data about long-term survival would take years and is expected to become a surrogate for it [43]. The change of treatment strategy is the reflection of losing the clinical benefit of the treatment applied and opens the window of opportunity to propose unexplored sequential treatment schemes. Our data show that the reason for changing the treatment strategy is highly heterogeneous. This is relevant when assessing long-term OS in cohort studies and research trials with new agents, such as immune-oncology drugs aiming to prevent recurrence and, ultimately, cancer-related death. Not all recurrences are dismal and potential treatment upon recurrence significantly affects survival. These considerations will be key to understanding the results of the IMBRAVE050 trial [42] comparing the impact of the combination of atezolizumab and bevacizumab versus observation in HCC recurrence after successful treatment that has recently been announced as positive. According to that Clinical Trial, only 42 and 43 patients out of 668 included those receiving atezolizumab plus bevacizumab (AB) or active surveillance (AS) after ablation, respectively [42]. In addition, the rate of patients with single lesions was 70% and 73.8% in AB and AS, respectively. In our cohort, we had more single lesions, in 84.4% of patients, and the rate of patients who developed extrahepatic progression was 6.1% (median follow-up 33.1 months) and the median time to extrahepatic progression was 9.7 months [IQR 3.5–28.3]. Yun et al. also evaluated the rate of patients who developed extrahepatic progression after ablation and despite the fact that their cohort included 94% of patients with single lesions treated with ablation, and the rate of extrahepatic progression was 11.8% [44]. Thus, these data reflect the complexity in the analysis of the co-factors that affect the post-progression survival after ablation and the need for exploring deeply the results of the adjuvant scheme such as the AB, which was proposed in the IMBRAVE050 Clinical Trial. The results of the present study could be used as a reference when analyzing the outcome of patients who could be considered candidates for adjuvant treatment after ablation.

In our study, the number of nodules, as well as Child-Pugh and ALBI scores were associated with worse OS. As expected, the indication of BSC after ablation failure due to comorbidities was associated with an increased risk of death. After stratifying by cause of selecting BSC, the risk of death was significantly higher in patients who received BSC due to symptomatic progression than to liver dysfunction or comorbidities. These data offer the needed objective background at the time of sharing the treatment options and prognosis with patients or relatives. If treatment is not to be advised because of any reason, the expected prognosis can be stratified according to the cause of the decision.

HCC location and the patient's age are the main discussion points when deciding on HCC treatment by multidisciplinary boards. However, data about their impact on patient

outcomes after ablation are scarce regarding location [12,23–25,27,28]. In this cohort, neither the HCC location nor the age (elderly vs. non-elderly) at first ablation were identified as risk factors of OS, or as risk factors for the need to change treatment strategy. Interestingly, the rate of local recurrence was similar between HCC at a suboptimal location vs. an optimal one.

The fact that a large number of patients (43.8%) initially treated by ablation received BSC upon detection of tumor recurrence emphasizes the significant role of competing risk factors for death and the need to integrate them into the Clinical Decision-Making process. This multiparametric information is essential not only to offer the precise prognosis to patients but also to estimate the sample size and the number of patients that will be lost during the follow-up for causes different to HCC progression in the setting of Clinical Trials design.

The rate of patients who changed to BSC after ablation was significantly different according to age (25.6% in <65 years and 74.4% in ≥65 years). The causes for selecting BSC were also different in patients <65 years vs. ≥65 years [liver dysfunction patients (6.7% vs. 93.3%), comorbidities (33.3% vs. 66.7%), and symptomatic progression (44.4% vs. 55.6%); $p = 0.0608$]. Only one study in the ablation field has described the evolutionary events after first ablation [8]. That cohort included younger as well as more advanced patients than those that were included here. The incorporation of alternative HCC treatment options such as stereotactic body radiation therapy (SBRT) or systemic treatments without antiangiogenic drugs such as anti-PD1/PDL1 [45–49] that were not available during the study period may currently benefit elderly patients with preserved liver function and preserved performance status. The main limitation of the study is that it was a single institution retrospective study. To minimize the bias related to the nature of the study, data were reviewed systematically from the original medical reports of patients following a preset protocol for ablation in the BCLC group, and any uncertainties in the radiology reports were doubled checked with the Radiology Department.

5. Conclusions

In conclusion, this study validates the response rate and OS benefits in BCLC-0/A patients treated with ablation and characterizes the outcome of HCC patients after ablation. The risk of death after ablation failure varies according to the multiparametric assessment of the patients and is higher in patients who receive the best supportive care due to comorbidities, liver function, or symptomatic progression. Thus, a relevant proportion of patients with clearly different post-progression survival after treatment failure may hinder the long-term survival benefit of interventions that reduce recurrence as recognized by improved recurrence-free survival.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers15133269/s1>, Supplementary Materials S1. Data collection of registered variables. Supplementary Materials S2. Description of the excluded patients. Supplementary Material S3. Sub-analysis of overall survival excluding patients that had MW as first percutaneous ablation ($n = 13$). Supplementary Materials S4. Location description of grade III adverse events and seeding events. Supplementary Table S1. ALBI distribution by Child-Pugh score. Supplementary Table S2: Location of the HCC classified as suboptimal location. Supplementary Table S3. Locations of the HCC classified as suboptimal location who received concomitant PEI and RFA. Supplementary Table S4. Tumor response at the first month after ablation. Supplementary Table S5. Baseline characteristics of patients who never achieved complete response. Supplementary Table S6. Rate of patients who changed the HCC treatment strategy at the 1st, 2nd, and 3rd year post-first ablation. Supplementary Table S7. Description of the comorbidities that prime BSC after presenting recurrence or progression post sequential ablation. Supplementary Table S8. Adverse events associated with ablation procedure by HCC location.

Author Contributions: Conceptualization, S.M.-M., V.S., J.R. (José Ríos), J.B., R.V. and M.R.; Data curation, S.M.-M., Á.G.-C., A.D., A.F., E.B., M.S.-Z., J.R. (Jordi Rimola), A.S., N.L., G.I., E.M. and C.A.; Investigation, S.M.-M., Á.G.-C., A.D., A.F., E.B., M.S.-Z., J.R. (Jordi Rimola), A.S., N.L., G.I., E.M., C.A., R.V. and M.R.; Methodology, S.M.-M., V.S., J.R. (José Ríos), J.B., R.V. and M.R.; Supervision, J.B., R.V. and M.R.; Analysis, V.S. and J.R. (José Ríos); Visualization, S.M.-M., J.B., R.V. and M.R.; Writing—original Draft preparation, S.M.-M., J.B., R.V. and M.R.; Writing—Review and Editing, S.M.-M., V.S., Á.G.-C., A.D., A.F., E.B., M.S.-Z., J.R., A.S., N.L., G.I., E.M., C.A., J.R. (Jordi Rimola), J.B., R.V. and M.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was carried out following the rules of the Declaration of Helsinki of 1975 and was approved by the research ethics committee of the Hospital Clinic of Barcelona (register HCB/2019/0737 and HCB/2022/0292).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Acknowledgments: S. Muñoz-Martínez received the grant support “Beca para Perfeccionamiento en Gastroenterología en el Extranjero” from Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. (2019) and received grant support from Bristol Myers Squibb and Celgene for the “Title of Expert in Immunology, VII Edition” organized by the University of Navarra, Spain. A. Forner received a grant from Instituto de Salud Carlos III (PI18/00542). E. Belmonte, and a grant from Instituto de Salud Carlos III (PI18/00542 and PI18/00079). M. Sanduzzi-Zamparelli received a grant from Instituto de Salud Carlos III (FI19/00222). N. Llarch received a grant from IPIF PERIS SLT008/18/00182 Departament de Salut from the Generalitat de Catalunya. G. Iserte received the grant “Beca de enfermería de la AEEH” from Asociación Española para el Estudio del Hígado, the grant “Ajut per la iniciació a la recerca” from Societat Catalana de Digestologia. SCD_INICIACRECE22_02. E. Mauro received “Andrew K. Burroughs Short-Term Training Fellowship 2021” from EILF-EASL. J. Bruix received grant support from Instituto de Salud Carlos III (PI18/00768). M. Reig received grant support from Instituto de Salud Carlos III (PI15/00145 and PI18/0358). CIBERehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III. Some of the authors of this article are members of the European Reference Network (ERN) RARE-LIVER.

Conflicts of Interest: S. Muñoz-Martínez. Speaker fees from Bayer and travel funding from Bayer, Eisai, and MSD. V. Sapena. Travel grants from Bayer. Consultancy fees from LEO-Pharma. A. García-Criado. Speaker fees from BTG. A. Darnell. Speaker fees from Bayer. A. Forner. Lecture fees from Gilead, Boston Scientific, and MSD; additionally, consultancy fees from Bayer, AstraZeneca, Roche, SIRTEx, AB Exact Science, and Guerbert. E. Belmonte. None. M. Sanduzzi-Zamparelli. Received speaker fees from Bayer and travel grants from Bayer, BTG, MSD, and Roche. J. Rimola. Consulting fees from ROCHE, AstraZeneca, and Universal DX. A. Soler. None. N. Llarch. Received consultancy fees from Bayer, Universal DX, and AstraZeneca, travel expenses from Bayer, and congress registration from Eisai. G. Iserte. Received travel expenses from Bayer. E. Mauro. Received speaker fees from Roche and Sirtex and travel funding from MSD. C. Ayuso. Reports lectures from Bayer. J. Ríos. Educational speaker fees from Lilly, Novartis, Astra Zeneca, LETI pharma, Merck Sharp & Dohme, Vifor, and Boehringer Ingelheim. J. Bruix. Consultancy: AbbVie, ArQule, Astra, Basilea, Bayer, BMS, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithKline, Gilead, Kowa, Lilly, Medimmune, Novartis, Onxeo, Polaris, Quirem, Roche, Sanofi-Aventis, Sirtex, Taiho. R. Vilana. None. M. Reig. has served as a consultant or on advisory boards: AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Geneos, Ipsen, Merck, Roche, Universal DX; Speaking: AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Gilead, ROCHE; Grant Research Support (to the institution): Bayer, Ipsen; Educational Support (to the institution): Bayer AstraZeneca, Eisai-MSD, ROCHE, Ipsen, Eli Lilly, Terumo, Next, Boston, Scientific, Ciscar Medical; Principal or sub-investigator of a drug under development: Abbvie, BMS, Adaptimmune, Nerviano, Bayer, Ipsen, AstraZeneca, Terumo, Incyte, ROCHE, Boston Scientific; Travel support: Terumo, AstraZeneca.

References

- Reig, M.; Forner, A.; Rimola, J.; Ferrer-Fàbrega, J.; Burrel, M.; Garcia-Criado, Á.; Kelley, R.K.; Galle, P.R.; Mazzaferro, V.; Salem, R.; et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J. Hepatol.* **2021**, *76*, 681–693. [CrossRef] [PubMed]
- Vogel, A.; Meyer, T.; Sapisochin, G.; Salem, R.; Saborowski, A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* **2022**, *400*, 1345–1362. [CrossRef] [PubMed]
- Vogel, A.; Martinelli, E.; Cervantes, A.; Chau, I.; Daniele, B.; Llovet, J.; Meyer, T.; Nault, J.-C.; Neumann, U.; Ricke, J.; et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* **2021**, *32*, 801–805. [CrossRef]
- Heimbach, J.K.; Kulik, L.M.; Finn, R.S.; Sirlin, C.B.; Abecassis, M.M.; Roberts, L.R.; Zhu, A.X.; Murad, M.H.; Marrero, J.A. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2018**, *67*, 358–380. [CrossRef] [PubMed]
- Singal, A.G.; Llovet, J.M.; Yatchew, M.; Mehta, N.; Heimbach, J.K.; Dawson, L.A.; Jou, J.H.; Kulik, L.M.; Agopian, V.G.; Marrero, J.A.; et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2023; online ahead of print.
- Sala, M.; Llovet, J.M.; Vilana, R.; Bianchi, L.; Solé, M.; Ayuso, C.; Brú, C.; Bruix, J. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2004**, *40*, 1352–1360. [CrossRef]
- Cabibbo, G.; Maida, M.F.; Genco, C.; Alessi, N.; Peralta, M.; Butera, G.; Galia, M.; Brancatelli, G.; Genova, C.; Raineri, M.; et al. Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Treated by Percutaneous Radio-Frequency Ablation (RFA) Is Affected by Complete Radiological Response. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e70016. [CrossRef] [PubMed]
- De Zalán, C.M.C.S.-K.A.; Ruiter, S.J.S.; Berg, A.P.V.D.; Pennings, J.P.; de Jong, K.P. Outcomes after primary and repeat thermal ablation of hepatocellular carcinoma with or without liver transplantation. *Eur. Radiol.* **2022**, *32*, 4168–4176. [CrossRef] [PubMed]
- Yang, Y.; Chen, Y.; Ye, F.; Cao, X.; Xin, Y.; Wang, Y.; Lei, Y.; Li, X.; Feng, D.; Zhou, X.; et al. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation: A multicenter study of risk factors, patterns, and survival. *Eur. Radiol.* **2020**, *31*, 3053–3064. [CrossRef]
- Ryu, T.; Takami, Y.; Wada, Y.; Saitsu, H. Operative Microwave Ablation for Hepatocellular Carcinoma Within 3 cm and 3 Nodules: Experience in 559 Patients. *J. Gastrointest. Surg.* **2021**, *26*, 615–622. [CrossRef] [PubMed]
- Doyle, A.; Gorgen, A.; Muaddi, H.; Aravinthan, A.D.; Issachar, A.; Mironov, O.; Zhang, W.; Kachura, J.; Beecroft, R.; Cleary, S.P.; et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J. Hepatol.* **2019**, *70*, 866–873. [CrossRef]
- Yang, Y.; Chen, Y.; Zhang, X.; Xin, Y.; Wang, Y.; Li, X.; Fan, Q.; Zhou, X.; Ye, F. Predictors and patterns of recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma within up-to-seven criteria: A multicenter retrospective study. *Eur. J. Radiol.* **2021**, *138*, 109623. [CrossRef]
- Sato, M.; Tateishi, R.; Moriyama, M.; Fukumoto, T.; Yamada, T.; Nakagomi, R.; Kinoshita, M.N.; Nakatsuka, T.; Minami, T.; Uchino, K.; et al. Machine Learning–Based Personalized Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Radiofrequency Ablation. *Gastro Hep Adv.* **2021**, *1*, 29–37. [CrossRef]
- Preel, A.; Hermida, M.; Allimant, C.; Assenat, E.; Guillot, C.; Gozzo, C.; Aho-Glele, S.; Pageaux, G.-P.; Cassinotto, C.; Guiu, B. Uni-, Bi- or Trifocal Hepatocellular Carcinoma in Western Patients: Recurrence and Survival after Percutaneous Thermal Ablation. *Cancers* **2021**, *13*, 2700. [CrossRef]
- Chen, H.-Y.; Lu, S.-N.; Hung, C.-H.; Wang, J.-H.; Chen, C.-H.; Yen, Y.-H.; Kuo, Y.-H.; Kee, K.-M. Predicting outcomes for recurrent hepatocellular carcinoma within Milan criteria after complete radiofrequency ablation. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0242113. [CrossRef]
- Roche’s Tecentriq plus Avastin Is the First Treatment Combination to Reduce the Risk of Cancer Returning in People with Certain Types of Early-Stage Liver Cancer in a Phase III Trial n.d. Available online: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2023-01-19> (accessed on 22 March 2023).
- Murray, K.F.; Carithers, R.L. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* **2005**, *41*, 1407–1432. [CrossRef]
- Bruix, J.; Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* **2011**, *53*, 1020–1022. [CrossRef] [PubMed]
- Marrero, J.A.; Kulik, L.M.; Sirlin, C.B.; Zhu, A.X.; Finn, R.S.; Abecassis, M.M.; Roberts, L.R.; Heimbach, J.K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **2018**, *68*, 723–750. [CrossRef] [PubMed]
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). World Population Ageing 2019 (ST/ESA/SER.A/444). Available online: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf> (accessed on 4 October 2020).
- Ageing Europe—2019 Edition—Products Statistical Books—Eurostat n.d. Available online: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-statistical-books/-/ks-02-19-681> (accessed on 22 September 2022).
- Demography—Elderly Population—OECD Data. Available online: <http://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm> (accessed on 22 September 2022).

23. Hori, T.; Nagata, K.; Hasuike, S.; Onaga, M.; Motoda, M.; Moriuchi, A.; Iwakiri, H.; Uto, H.; Kato, J.; Ido, A.; et al. Risk factors for the local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation. *J. Gastroenterol.* **2003**, *38*, 977–981. [\[CrossRef\]](#)
24. Yang, B.; Zou, J.; Xia, J.; Ren, Z.; Gan, Y.; Wang, Y.; Zhang, B.; Ge, N.; Wang, D.; Chen, Y.; et al. Risk factors for recurrence of small hepatocellular carcinoma after long-term follow-up of percutaneous radiofrequency ablation. *Eur. J. Radiol.* **2011**, *79*, 196–200. [\[CrossRef\]](#)
25. Komorizono, Y.; Oketani, M.; Sako, K.; Yamasaki, N.; Shibata, T.; Maeda, M.; Kohara, K.; Shigenobu, S.; Ishibashi, K.; Arima, T. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* **2003**, *97*, 1253–1262. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Kim, Y.-S.; Rhim, H.; Cho, O.K.; Koh, B.H.; Kim, Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Analysis of the pattern and risk factors. *Eur. J. Radiol.* **2006**, *59*, 432–441. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Zyttoon, A.A.; Ishii, H.; Murakami, K.; El-Kholy, M.R.; Furuse, J.; El-Dorry, A.; El-Malah, A. Recurrence-free Survival after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma. A Registry Report of the Impact of Risk Factors on Outcome. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2007**, *37*, 658–672. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Cho, J.-Y.; Choi, M.S.; Lee, G.S.; Sohn, W.; Ahn, J.; Sinn, D.-H.; Gwak, G.-Y.; Paik, Y.-H.; Lee, J.H.; Koh, K.C.; et al. Clinical significance and predictive factors of early massive recurrence after radiofrequency ablation in patients with a single small hepatocellular carcinoma. *Clin. Mol. Hepatol.* **2016**, *22*, 477–486. [\[CrossRef\]](#)
29. Bruix, J.; Sherman, M.; Llovet, J.M.; Beaugrand, M.; Lencioni, R.; Burroughs, A.K.; Christensen, E.; Pagliaro, L.; Colombo, M.; Rodés, J. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* **2001**, *35*, 421–430. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Rimola, J.; Forner, A.; Sapena, V.; Llarch, N.; Darnell, A.; Díaz, A.; García-Criado, A.; Bianchi, L.; Vilana, R.; Díaz-González, Á.; et al. Performance of gadoxetic acid MRI and diffusion-weighted imaging for the diagnosis of early recurrence of hepatocellular carcinoma. *Eur. Radiol.* **2019**, *30*, 186–194. [\[CrossRef\]](#)
31. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* **2004**, *240*, 205–213. [\[CrossRef\]](#)
32. Khalilzadeh, O.; Baerlocher, M.O.; Shyn, P.B.; Connolly, B.L.; Devane, A.M.; Morris, C.S.; Cohen, A.M.; Midia, M.; Thornton, R.H.; Gross, K.; et al. Proposal of a New Adverse Event Classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2017**, *28*, 1432–1437. [\[CrossRef\]](#)
33. Baerlocher, M.O.; Nikolic, B.; Sze, D.Y. Adverse Event Classification: Clarification and Validation of the Society of Interventional Radiology Specialty-Specific System. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2022**, *34*, 1–3. [\[CrossRef\]](#)
34. Austin, P.C. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat. Med.* **2009**, *28*, 3083–3107. [\[CrossRef\]](#)
35. Okuwaki, Y.; Nakazawa, T.; Kokubu, S.; Hidaka, H.; Tanaka, Y.; Takada, J.; Watanabe, M.; Shibuya, A.; Minamino, T.; Saigenji, K. Repeat Radiofrequency Ablation Provides Survival Benefit in Patients with Intrahepatic Distant Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* **2009**, *104*, 2747–2753. [\[CrossRef\]](#)
36. N’Kontchou, G.; Mahamoudi, A.; Aout, M.; Ganne-Carrié, N.; Grando, V.; Coderc, E.; Vicaut, E.; Trinchet, J.C.; Sellier, N.; Beaugrand, M.; et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* **2009**, *50*, 1475–1483. [\[CrossRef\]](#)
37. Zhang, W.; Luo, E.; Gan, J.; Song, X.; Bao, Z.; Zhang, H.; Chen, M. Long-term survival of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation guided by ultrasound. *World J. Surg. Oncol.* **2017**, *15*, 122. [\[CrossRef\]](#)
38. Takaura, K.; Kurosaki, M.; Inada, K.; Kirino, S.; Yamashita, K.; Muto, T.; Osawa, L.; Sekiguchi, S.; Hayakawa, Y.; Higuchi, M.; et al. The impact of background liver disease on the long-term prognosis of very-early-stage HCC after ablation therapy. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0264075. [\[CrossRef\]](#)
39. Nguyen, N.; Rode, A.; Trillaud, H.; Aubé, C.; Manichon, A.F.; Hocquet, A.; Paisant, A.; Dao, T.; Nahon, P.; Ganne-Carrié, N.; et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* **2021**, *42*, 905–917. [\[CrossRef\]](#)
40. Yokoyama, K.; Anan, A.; Iwata, K.; Nishizawa, S.; Morihara, D.; Ueda, S.-I.; Sakurai, K.; Iwashita, H.; Hirano, G.; Sakamoto, M.; et al. Limitation of repeated radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma: Proposal of a three (times) × 3 (years) index. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, *27*, 1044–1050. [\[CrossRef\]](#)
41. Tao, Q.; Zeng, Q.; Liu, W.; Liu, J.; Jiang, L.; Tu, X.; Li, K.; Zhao, P.; Tang, X.; Liu, Z.; et al. A novel prognostic nomogram for hepatocellular carcinoma after thermal ablation. *Am. J. Cancer Res.* **2021**, *11*, 5126–5140.
42. Chow, P.; Chen, M.; Cheng, A.-L.; Kaseb, A.O.; Kudo, M.; Lee, H.C.; Yopp, A.; Zhou, J.; Wang, L.; Wen, X.; et al. IMbrave050: Phase 3 study of adjuvant atezolizumab + bevacizumab versus active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of disease recurrence following resection or ablation. In Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2023, Orlando, FL, USA, 14–19 April 2023.
43. Modest, D.P.; von Weikersthal, L.F.; Decker, T.; Vehling-Kaiser, U.; Uhlig, J.; Schenk, M.; Freiberg-Richter, J.; Peuser, B.; Denzlinger, C.; Reddemann, C.P.G.; et al. Sequential Versus Combination Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidines, Irinotecan, and Bevacizumab: A Randomized, Controlled Study—XELAVIRI (AIO KRK0110). *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 22–32. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

44. Yun, B.-Y.; Lee, H.W.; Min, I.K.; Kim, S.U.; Park, J.Y.; Kim, D.Y.; Ahn, S.H.; Kim, B.K. Prognosis of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Comparison between Trans-Arterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation. *Cancers* **2020**, *12*, 2527. [CrossRef]
45. Finn, R.S.; Ryoo, B.-Y.; Merle, P.; Kudo, M.; Bouattour, M.; Lim, H.Y.; Breder, V.; Edeline, J.; Chao, Y.; Ogasawara, S.; et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 193–202. [CrossRef] [PubMed]
46. Yau, T.; Kang, Y.-K.; Kim, T.-Y.; El-Khoueiry, A.B.; Santoro, A.; Sangro, B.; Melero, I.; Kudo, M.; Hou, M.-M.; Matilla, A.; et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **2020**, *6*, e204564. [CrossRef] [PubMed]
47. Yau, T.; Park, J.-W.; Finn, R.S.; Cheng, A.-L.; Mathurin, P.; Edeline, J.; Kudo, M.; Harding, J.J.; Merle, P.; Rosmorduc, O.; et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2021**, *23*, 77–90. [CrossRef] [PubMed]
48. Final analysis of RATIONALE-301: Randomized, phase III study of tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *OncologyPRO* n.d. Available online: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/final-analysis-of-rationale-301-randomized-phase-iii-study-of-tislelizumab-versus-sorafenib-as-first-line-treatment-for-unresectable-hepatocellular-carcinoma> (accessed on 6 October 2022).
49. Abou-Alfa, G.K.; Lau, G.; Kudo, M.; Chan, S.L.; Kelley, R.K.; Furuse, J.; Sukeepaisarnjaroen, W.; Kang, Y.-K.; Van Dao, T.; De Toni, E.N.; et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* **2022**, *1*, 8. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

<https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers15133269/s1>

List of contents:

	Page
Supplementary Material S1.....	2
Supplementary Material S2.....	3
Supplementary Table S1.	4
Supplementary Table S2.	5
Supplementary Table S3.	6
Supplementary Table S4.	7
Supplementary Table S5.	8
Supplementary Table S6.....	9
Supplementary Table S7.....	10
Supplementary Material S3.....	11
Supplementary Table S8.....	12
Supplementary Material S4.....	13

RESUMEN DEL ESTUDIO 2

Outcome of liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection: An International, Multicentre, Cohort Study [100]

Resultado de los pacientes con cáncer hepático con infección por SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte multicéntrico internacional

Introducción: La primera ola de la pandemia por coronavirus en el año 2019 (COVID-19) ocasionó cambios en el manejo de todas las enfermedades a nivel mundial. Estudios previos reportaron la asociación de la infección por SARS-CoV-2 con una elevada mortalidad en pacientes con cirrosis hepática, debido a la descompensación hepática. Sin embargo, al momento de la publicación de este artículo no se contaba con información sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer hepático.

Objetivos: Caracterizar la evolución y el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer hepático e infección por SARS-CoV-2. Establecer si la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer hepático puede ser un potencial factor de confusión al momento de analizar la mortalidad en esta población.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico, transversal e internacional, liderado desde la Unidad de Oncología Hepática (BCLC) en Barcelona y la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico en Milán. Se registraron los pacientes con diagnóstico de cáncer hepático e infección por SARS-CoV-2 entre febrero y diciembre de 2020. Se registraron los datos clínicos al momento del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 y variables evolutivas. Si la infección condicionó la muerte, se analizó si estaba o no relacionada con la infección por SARS-CoV-2. **Resultados:** Se incluyeron un total de 250 pacientes de 38 centros, 218 con CHC y 32 con colangiocarcinoma intrahepático (CCi). La media de edad fue de 66,5 y 64,5 años, y el 84,9% y 21,9% tenían cirrosis hepática en la cohorte de CHC y CCi, respectivamente. El 39,0% de los pacientes con CHC y el 71,9% de los pacientes con CCi tenían un cáncer en estadio avanzado al momento de la infección por SARS-CoV-2. Posterior a un seguimiento de 7,20 (Rango intercuartil: 1,84-11,24) meses, 100 (40%) pacientes habían muerto, 48% de estas muertes fueron relacionadas con la infección por SARS-CoV-2. Sesenta y nueve (42,3%) de 163 pacientes con diagnóstico previo de CHC tuvieron que detener o retrasar el tratamiento oncoespecífico a causa de la infección por SARS-CoV-2 y el 63,8% de estos reinició el tratamiento posterior a la resolución de la infección. Cuarenta (18,4%) de los pacientes con CHC murieron dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 y la tasa de mortalidad a 30 días fue de 14,7% en las muertes

relacionadas al SARS-CoV-2. La tasa de mortalidad fue significativamente diferente acorde al estadio tumoral por clasificación BCLC (6,10% [Intervalo de confianza 95% (IC95%) 2,24–12,74], 11,76% [IC95% 4,73–22,30], 20,69% [IC95% 11,35–31,96] y 34,52% [IC95% 17,03–52,78] para BCLC-0/A, B, C y D, respectivamente; $p=0,0017$). El cociente de riesgo fue de 1,45 (IC95% 0,49-4,31; $p=0,05032$) en estadio BCLC-B en comparación con el estadio 0/A y de 3,12 (IC95% 1,29-7,62; $p=0,0118$) en estadio BCLC-C en comparación con el estadio 0/A en el modelo de regresión de Cox por riesgos competitivos. Diecinueve de 32 pacientes con CCI (59,4%) murieron, de las cuales 12 muertes se relacionaron a infección por SARS-CoV-2. **Conclusiones:** Esta es la cohorte más grande de pacientes infectados con SARS-CoV-2 y cáncer hepático primario descrita hasta el momento. Caracteriza el riesgo de mortalidad dentro de los 30 días posterior al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con CHC. A pesar de que actualmente la infección por SARS-CoV-2 no es un problema grave en la salud de los pacientes, persiste prevalente en la comunidad. Estos datos demuestran que la infección por SARS-CoV-2 comportó la suspensión del tratamiento oncoespecífico en un porcentaje relevante de pacientes por lo que debe esperarse un impacto negativo a largo plazo.

Outcome of liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection: An International, Multicentre, Cohort Study

Sergio Muñoz-Martínez^{1,2,3,4} | Victor Sapena^{1,2,4,5} | Alejandro Forner^{1,2,3,4} |
Jordi Bruix^{1,2,3,4} | Marco Sanduzzi-Zamparelli^{1,2,3,4} | José Ríos⁶ |
Mohamed Bouattour⁷ | Mohamed El-Kassas⁸ | Cassia R. G. Leal^{9,10} |
Tudor Mocan¹¹ | Jean-Charles Nault^{12,13,14} | Rogerio C. P. Alves^{15,16} |
Helen L. Reeves^{17,18} | Leonardo da Fonseca¹⁹ | Ignacio García-Juárez²⁰ |
David J. Pinato²¹ | María Varela²² | Saleh A. Alqahtani²³ |
Mario R. Alvares-da-Silva²⁴ | Juan C. Bandi²⁵ |
Lorenza Rimassa^{26,27} | Mar Lozano²⁸ | Jesús M. González Santiago²⁹ |
Frank Tacke^{29,30} | Margarita Sala³¹ | María Anders³² | Anja Lachenmayer³³ |
Federico Piñero³⁴ | Alex França³⁵ | Maria Guarino³⁶ | Alessandra Elvevi³⁷ |
Giuseppe Cabibbo³⁸ | Markus Peck-Radosavljevic³⁹ | Ángela Rojas⁴⁰ |
Mercedes Vergara⁴¹ | Chiara Braconi⁴² | Sonia Pascual⁴³ | Christie Perelló⁴⁴ |
Vivianne Mello⁴⁵ | Carlos Rodríguez-Lope⁴⁶ | Juan Acevedo⁴⁷ | Rosanna Villani⁴⁸ |
Clemence Hollande⁴⁹ | Valérie Vilgrain^{50,51} | Ahmed Tawheed⁸ |
Carmem Ferguson Theodoro⁵² | Zeno Sparchez⁵³ | Lorraine Blaise^{12,13,14} |
Daniele E. Viera-Alves^{15,16} | Robyn Watson¹⁸ | Flair J. Carrilho⁵⁴ |
Carlos Moctezuma-Velázquez²⁰ | Antonio D'Alessio^{21,26} | Massimo Iavarone⁵⁵ |
Maria Reig^{1,2,3,4}

¹Unitat d'Oncologia hepàtica, Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

²BCLC group, IDIBAPS, Barcelona, Spain

³CIBEREHD, Barcelona, Spain

⁴Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain

⁵Medical Statistics Core Facility, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Department of Clinical Pharmacology Hospital Clínic and Medical Statistics Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁷AP-HP, Hôpital Beaujon, Liver Cancer Unit, Clichy, France

⁸Endemic Medicine Department, Faculty of Medicine, Helwan University, Cairo, Egypt

⁹Gastroenterology, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil

¹⁰Gastroenterology, Hospital Federal do Servidores do Estado, Rio de Janeiro, Brazil

¹¹3rd Medical Department, "Octavian Fodor" Institute for Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Romania

Abbreviations: BCLC, Barcelona clinic liver cancer; BSC, best supportive care; CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, Hazard ratio; ICCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; IQR, interquartile range; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *Liver International* published by John Wiley & Sons Ltd.

- ¹²Liver unit, Hôpital Avicenne, Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Bobigny, France
- ¹³Unité de Formation et de Recherche Santé Médecine et Biologie Humaine, Université Paris Nord, Communauté d'Universités et Établissements Sorbonne Paris Cité, Paris, France
- ¹⁴Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Inserm, Equipe labellisée Ligue Nationale Contre le Cancer, Labex Oncoimmunology, Université de Paris, team « Functional Genomics of Solid Tumors, Paris, France
- ¹⁵Gastroenterology, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, Brazil
- ¹⁶Bp Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brazil
- ¹⁷Liver Unit, Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK
- ¹⁸Newcastle University Translational and Clinical Research Institute, Newcastle upon Tyne, UK
- ¹⁹Clinical Oncology, São Paulo Clinicas Liver Cancer Group, Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil
- ²⁰Gastroenterology Department, National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico
- ²¹Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, London, UK
- ²²Liver Unit, Department of Digestive Disease, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, ISPA, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain
- ²³Liver Transplant, King Faisal Specialist Hospital & Research Center, Riyadh, Saudi Arabia
- ²⁴GI/Liver Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
- ²⁵Hepatology Unit, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina
- ²⁶Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano, Italy
- ²⁷Medical Oncology and Hematology Unit, Humanitas Cancer Center, IRCCS, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy
- ²⁸Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain
- ²⁹Department of Gastroenterology and Hepatology, Salamanca University Clinic Hospital, IBSAL, CIBERehd, Salamanca, Spain
- ³⁰Department of Hepatology and Gastroenterology, Charité-Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum and Campus Charité Mitte, Berlin, Germany
- ³¹Gastroenterology, Hepatology Unit, Hospital Doctor Josep Trueta, IDIBGI (Institut d'Investigació Biomèdica de Girona), CIBERehd, Girona, Spain
- ³²Hospital Aleman, Hepatología, Buenos Aires, Argentina
- ³³Department of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland
- ³⁴Liver Unit, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina
- ³⁵Medicine, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil
- ³⁶Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Napoli, Italy
- ³⁷Division Gastroenterology and Center for Autoimmune Liver Diseases San Gerardo Hospital University of Milano - Bicocca School of Medicine, Monza, Italy
- ³⁸Section of Gastroenterology and Hepatology, PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italy
- ³⁹Innere Medizin & Gastroenterologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Austria
- ⁴⁰SeLiver group, Institute of Biomedicine of Seville, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla-CIBERehd, Seville, Spain
- ⁴¹Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Parc Taulí Sabadell Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, Spain
- ⁴²Medical Oncology, Beatson West of Scotland Cancer Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK
- ⁴³Liver Unit, HGU Dr. Balmis, CIBERehd, ISABIAL, Alicante, Spain
- ⁴⁴Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain
- ⁴⁵Oncology, AMO CLINIC, Salvador, Brazil
- ⁴⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain
- ⁴⁷South West Liver Unit, University Hospitals Plymouth NHS Trust, Plymouth, UK
- ⁴⁸Department of Medical and Surgical Sciences, Foggia, Italy
- ⁴⁹AP-HP, Hôpital Beaujon, Liver Cancer Unit, Clichy, France
- ⁵⁰Université de Paris, Paris, France
- ⁵¹Department of Radiology, Hôpital Beaujon, AP-HP, Nord, Clichy, France
- ⁵²Department of Gastroenterology, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brazil
- ⁵³3rd Medical Department, Institute for Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
- ⁵⁴São Paulo Clinicas Liver Cancer Group, Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Hospital das Clínicas, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil
- ⁵⁵Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Division of Gastroenterology and Hepatology, Milan, Italy

Correspondence

Massimo Iavarone, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Division of Gastroenterology and Hepatology, Milan, Italy.
Email: massimo.iavarone@gmail.com; massimo.iavarone@policlinico.mi.it

Maria Reig, BCLC group, Liver Unit, IMDiM, CIBERehd, IDIBAPS, Hospital Clinic, c/ Villarroel, 170, Escala 11, 4a planta, 08036 Barcelona, Spain.
Email: mreig1@clinic.cat

Funding information

Spanish Health Ministry; Ricerca Corrente, Grant/Award Number: RC2019/105-01, RC2018/105-01 and RC2017/105-01; European Association for the Study of the Liver (Andrew Burroughs Fellowship); Cancer Treatment and Research Trust (CTRT); Wellcome Trust Strategic Fund, Grant/Award Number: PS3416; Cancer Research UK (CR UK) centre, Grant/Award Number: C9380/A26813, C18342/A23390 and C9380/A18084; Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI18/0358, PI15/00145, CD18/00126, PI19/00819, FI19/00222, 16-0026, PI044031, PI18/00768, PI18/00542 and PI13/01229; Bristol Myers Squibb and Celgene; Cancer Research UK, Grant/Award Number: RCCPDB-Nov21/100008

Handling Editor: Dr. Luca Valenti

Abstract

Background & Aims: Information about the impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in patients with liver cancer is lacking. This study characterizes the outcomes and mortality risk in this population.

Methods: Multicentre retrospective, cross-sectional, international study of liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection registered between February and December 2020. Clinical data at SARS-CoV-2 diagnosis and outcomes were registered.

Results: Two hundred fifty patients from 38 centres were included, 218 with hepatocellular carcinoma (HCC) and 32 with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA). The median age was 66.5 and 64.5 years, and 84.9% and 21.9% had cirrhosis in the HCC and iCCA cohorts respectively. Patients had advanced cancer stage at SARS-CoV-2 diagnosis in 39.0% of the HCC and 71.9% of the iCCA patients. After a median follow-up of 7.20 (IQR: 1.84–11.24) months, 100 (40%) patients have died, 48% of the deaths were SARS-CoV-2-related. Forty (18.4%) HCC patients died within 30-days. The death rate increase was significantly different according to the BCLC stage (6.10% [95% CI 2.24–12.74], 11.76% [95% CI 4.73–22.30], 20.69% [95% CI 11.35–31.96] and 34.52% [95% CI 17.03–52.78] for BCLC 0/A, B, C and D, respectively; $p = .0017$). The hazard ratio was 1.45 (95% CI 0.49–4.31; $p = .5032$) in BCLC-B versus 0/A, and 3.13 (95% CI 1.29–7.62; $p = .0118$) in BCLC-C versus 0/A in the competing risk Cox regression model. Nineteen out of 32 iCCA (59.4%) died, and 12 deaths were related to SARS-CoV-2 infection.

Conclusions: This is the largest cohort of liver cancer patients infected with SARS-CoV-2. It characterizes the 30-day mortality risk of SARS-CoV-2 infected patients with HCC during this period.

KEYWORDS

COVID-19, hepatocellular carcinoma, liver cancer, mortality

1 | INTRODUCTION

After the start of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in 2019, all countries worldwide made a huge effort to face up to the health issues derived from the pandemic. In December 2020 the first SARS-CoV-2 vaccine was authorized by the U.S. Food and Drug Administration, while it was granted a conditional marketing authorization by the European Medicines Agency.¹ Nevertheless, just after the first wave, further waves emerged and the sequelae of the pandemic will probably continue for years. Our previous study² showed that all treatments, except systemic therapy, had relevant interruptions during the first wave around the World. Indeed, 48% of the centres decreased the number of physicians devoted to managing liver cancer. Gandhi et al.³ also assessed the impact on COVID-19 in 14 Asia-Pacific countries and observed similar results. One of the main harms of the pandemic according to Muñoz et al.² was the delay in liver cancer diagnosis because of the modification of screening, reported in 80.9% of the participating centres. A similar impact of COVID-19 was also reported for other cancers^{4–7} and in the current study, here we characterize the profile and evolution of those patients incidentally diagnosed with liver cancer as a

result of the assessments done because of COVID-19 infection diagnosis and those who had a history of liver cancer.

A microsimulation model on five cancers (breast, cervix, colorectal, prostate and stomach) found that delays in diagnosis will result in a worse cancer stage at presentation, leading to worse survival outcomes.⁸ Liver cancer was not represented in that model and such data should be confirmed in the liver cancer realm. A second harm of the pandemic is the COVID-19-related and non-COVID-19-related mortality.⁹ In the liver cancer setting, the mortality analysis is complex because almost all hepatocellular carcinoma (HCC) patients and some of the intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) patients present underlying cirrhosis.

Iavarone et al.¹⁰ evaluated the 30-day mortality rate in cirrhotic patients but only 22% of them had active or history of liver cancer. Thus, there is neither mortality data nor information about the impact of the liver cancer stage in the outcome of patients diagnosed as a result of SARS-CoV-2 diagnosis. Lai et al.¹¹ analysed the indirect excess deaths (because of pandemic-induced healthcare service reconfiguration) on cancer patients from the United Kingdom. They concluded that cancer services had only partially recovered with the lockdown easing. They also suggested that this situation may contribute to substantial excess mortality

and multimorbidity among cancer patients. According to their analysis, the 1-year liver cancer mortality in patients without comorbidities or with one or two comorbidities are 50.2%, 50.3% and 49.5% respectively. Here, again there is neither information about the liver cancer stage nor the impact of the 30-day mortality rate. They pointed out the urgent need to better understand and mitigate these excess mortality risks. The present analysis is the second part of the Liver cancer outcome in the COVID-19-pandemic (CERO-19) which aims to address the outcome of SARS-CoV-2 on liver cancer patients and to understand the confounding factors at the time of analysing their mortality.

The specific aims of the present analysis were (1) to describe the profile of patients with liver cancer as a result of the tests performed because of SARS-CoV-2 infection as well as their outcome; (2) to analyse the 30-day mortality rate of liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection. This information will be key to understand the outcome of liver cancer patients who started oncologic treatments before or during the pandemic as well as the evolution of new liver cancer diagnosed during SARS-CoV-2 infection.

2 | PATIENTS AND METHODS

2.1 | Patients

This is a multicentre, retrospective, cross-sectional and international study that evaluated the clinical outcomes of liver cancer patients diagnosed with SARS-CoV-2. Centres around the world were invited to participate as described in CERO-19 project.²

The inclusion criteria were (1) patients older than 18 years old; (2) with de novo or history of HCC or iCCA and (3) who were infected with SARS-CoV-2 between February and December 2020.

SARS-CoV-2 diagnosis was defined according to each centre local policy: Positive result on a reverse-transcription PCR (RT-PCR) assay of a specimen collected on a nasopharyngeal swab, positive antigen test and/or radiological changes compatible with SARS-CoV-2 diagnosis in a patient with clinical signs of SARS-CoV-2 infection.

2.2 | Data collection

The study was approved by the institutional review board (HCB/2020/0454). Each centre was responsible to obtain the local approval for the project in their centre. The study complied with the provision of the Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki.

The data registry started from the date of the first SARS-CoV-2 infection described in each country, allowing patient's inclusion from February 2020 until December 2020.

2.3 | Variables

The study used REDCap® for data collection. Included patients were de-identified and assigned to an individual-anonymized alphanumeric code.

Keypoints

Data regarding clinical profile and outcomes of liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection were lacking. This international project aims to characterize these patients' outcomes and generate clinical data useful for informed prognosis prediction in this population.

The clinical variables registered were the presence of cirrhosis (yes/no), Child-Pugh status previous to and at SARS-CoV-2 infection, liver disease aetiology, date of SARS-CoV-2 diagnosis, liver cancer stage at the moment of SARS-CoV-2 diagnosis by BCLC staging^{12,13} system for HCC patients and TNM-8th edition staging system¹⁴ for iCCA, the last liver cancer treatment (if any) received before SARS-CoV-2 infection diagnosis, patient's liver cancer treatment after the resolution of the SARS-CoV-2 infection, if there was need to stop or delay the liver cancer treatment because of SARS-CoV-2 infection, and if there was liver cancer progression, specifying the date and pattern of the progression.

The centres specified for each patient if hospitalization because of SARS-CoV-2 diagnosis was needed, SARS-CoV-2 infection treatment (including use of antibiotics, anti-thrombotic prophylaxis and corticosteroids), dates of start and end of the treatment and their outcome. The last follow-up date until 30th June 2021 or death date were registered, specifying if death was SARS-CoV-2 infection-related or not related, clarifying the cause in the latter.

2.4 | Statistical analysis

Continuous or ordinal variables were expressed as median and inter-quartile range [IQR: 25th–75th percentiles]. Categorical data were expressed as absolute frequency and percentages (%).

The 30-day mortality rate and their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using Kaplan–Meier method. The 30-day SARS-CoV-2-related death rate (or non-SARS-CoV-2-related death) was calculated with Kaplan–Meier method using the non-SARS-CoV-2-related death (or SARS-CoV-2-related death) as competing risk. Cox regression models with non-SARS-CoV-2-related death as competing risks were used to estimate sub-distribution Hazard Ratios (HR) and their 95% CI.

The level of significance was set at 5% (two-sided). All statistical analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute).

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics

A total of 252 patients were registered. Two patients were excluded (one had a focal nodular hyperplasia and the second a non-specified liver cancer different to HCC or iCCA). Therefore, 250 patients from 38 centres were included between February 1st, and December

31st, 2020. Table S1 describes the centres included in Europe, America, Asia and Africa.

Figure 1 describes the flow chart of the study. Sixty-one (24.4%) patients had *de-novo* liver cancer diagnosis (54 [90.2%] HCC and 6 [9.8%] iCCA), 163 (65.2%) had a history of HCC, and 26 (10.4%) had a history of iCCA. Only one patient was diagnosed with hepatobiliary carcinoma (HCC-iCCA).

The demographic and clinical characteristics of the patients are reported in Table 1. The median age was 66.5 [IQR 60–73] and 64.5 [IQR 57–74] years, 156 (71.6%) and 18 (56.3%) patients were male, 185 (84.9%) and 7 (21.9%) patients had cirrhosis in the HCC and iCCA cohorts respectively. The main aetiology was HCV (37.6%) in HCC patients and 62.5% of the iCCA patients had no liver disease history. One hundred and thirty-nine (55.6%) patients were hospitalized because of SARS-CoV-2 and 108 (77.7%) of them received specific SARS-CoV-2 treatment according to the local medical practice.

One hundred (40%) patients died after a median follow-up of 7.20 (IQR: 1.84–11.24) months, 48 (48%) were SARS-CoV-2-related and 34 (70.1%) of them had cirrhosis. The other 52 (52%) patients died because of non-SARS-CoV-2-related causes and 86.5% of them were cirrhotic. One hundred and eight patients received treatment because of SARS-CoV-2 infection, the most frequent were azithromycin (49.1%) and corticosteroids (42.6%), rest of the reported treatments are available in Table S2.

Fifty-two patients (20.8%) died within the first 30 days of SARS-CoV-2 infection, and 43 (82.7%) of the deaths were SARS-CoV-2-related. The 30-day mortality rate in the whole cohort was 20.87% (95% CI: 15.8–25.9).

3.2 | HCC patients

3.2.1 | HCC diagnosis coinciding with SARS-CoV-2 infection (*de novo*)

Fifty-five patients had their first HCC diagnosis coincidentally with SARS-CoV-2 infection (54 HCC and one HCC-iCCA), 44 patients

(80%) were cirrhotic. Their BCLC stage at SARS-CoV-2 infection was BCLC-0 in 1 (1.8%), A in 22 (40.0%), B in 8 (14.5%), C in 14 (25.5%) and D in 10 (18.2%). In the BCLC-A stage, there were 19 (86.4%) patients with a single nodule and 3 (13.6%) patients with up to 3 nodules and up to 3 cm each.

3.3 | HCC diagnosis prior to SARS-CoV-2 infection

One hundred and sixty-three (74.8%) patients had HCC history prior to SARS-CoV-2 infection. Their BCLC stage at SARS-CoV-2 infection was BCLC-0 in 11 (6.8%), A in 48 (29.5%), B in 43 (26.4%), C in 44 (27.0%) and D in 17 (10.4%). In the BCLC-A stage, there were 32 (66.7%) patients with a single nodule and 16 (33.3%) patients with up to 3 nodules and up to 3 cm each. Twenty (12.3%) patients had been treated with resection, 77 (47.2%) with loco-regional treatments, 44 (27%) with systemic treatments, 17 (10.4%) were on Best Supportive Care (BSC) and 1 (0.6%) patient was being evaluated for liver transplantation.

Sixty-nine (42.3%) of the 163 patients with prior HCC diagnosis and with established cancer treatment plan had to stop treatment or had it delayed because of SARS-CoV-2 infection. Forty-four (63.8%) of these patients, restarted treatment after the resolution of the infection.

From the diagnosis of SARS-CoV-2 infection, the median follow-up was 7.20 [2.20–10.79] months, 53 (33.7%) patients with a history of HCC developed HCC progression: new intra-hepatic lesion in 21 (39.6%), growth of intra-hepatic lesions in 16 (30.2%), new extra-hepatic lesions in 12 (22.6%), and growth of extra-hepatic lesions in 4 (7.6%) patients.

3.4 | 30-day mortality rate in HCC patients

Forty (18.4%) patients died within the 30-days of SARS-CoV-2 infection. Table 2 shows the 30-day mortality rate according to the history of HCC, Child-Pugh class and cause of death. The 30-day mortality rate

FIGURE 1 Flowchart of the study. During the inclusion period, 252 patients were registered; two patients were excluded and 250 were included in the study analysis. HCC, hepatocellular carcinoma; iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma.

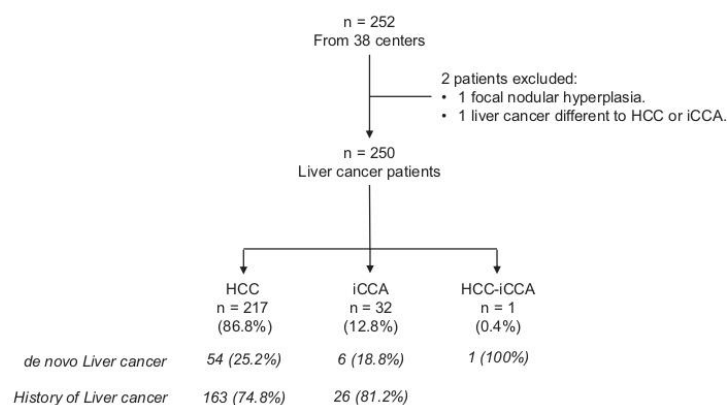


TABLE 1 Baseline characteristics by liver cancer and outcome

Patient profile	HCC (n = 218) ^a	iCCA (n = 32)
Age (years), median [IQR]	66.5 [60–73]	64.5 [57–74]
Gender (Males), n (%)	156 (71.6)	18 (56.3)
Cirrhosis (Yes), n (%)	185 (84.9)	7 (21.9)
Child-Pugh classification at SARS-CoV-2 diagnosis, n (%)		
A	104 (56.2)	3 (42.8)
B	63 (34.1)	2 (28.6)
C	17 (9.2)	2 (28.6)
Not available	1 (0.5)	-
Non-cirrhotic	33 (15.1)	25 (78.1)
Aetiology, n (%)		
HCV	82 (37.6)	4 (12.5)
Alcohol	44 (20.2)	3 (9.4)
NAFLD	38 (17.4)	3 (9.4)
HBV	19 (8.7)	-
Alcohol and HCV	9 (4.1)	-
Alcohol and NAFLD	7 (3.2)	-
Combination of previous ^b	5 (2.3)	-
Other	6 (2.8) ^c	2 (6.2) ^d
Non-liver disease	6 (2.8)	20 (62.5)
Co-infection HCV + HBV	2 (0.9)	-
Liver cancer stage, n (%)		
BCLC stage		TNM ^e
0: 12 (5.5)		IA: 5 (15.6)
A: 70 (32.1)		IB: 2 (6.3)
B: 51 (23.4)		II: 2 (6.3)
C: 58 (26.6)		IIIA: 1 (3.1)
D: 27 (12.4)		IIIB: 8 (25)
		IV: 14 (43.7)
Liver cancer treatment received before SARS-CoV-2 diagnosis (liver cancer history patients), n (%)		
Locoregional	77 (47.2)	-
History of systemic treatment	44 (27)	19 (73.1)
Resection	20 (12.3)	3 (11.5)
Liver transplant	4 (2.5)	-
BSC	17 (10.4)	2 (7.7)
None	1 (0.6)	1 (3.8)
Not specified	-	1 (3.8)
Enrolled in a clinical trial (Yes), n (%) ^f	8 (16.3)	-
Hospitalization due SARS-CoV-2 infection (Yes), n (%)	123 (56.4)	16 (50)
Received SARS-CoV-2 treatment (Yes), n (%)	101 (46.3)	7 (21.9)
Follow-up time (days), median [IQR]	224 [70–352]	103 [12–266]

TABLE 1 (Continued)

Patient profile	HCC (n = 218) ^a	iCCA (n = 32)
Deaths, n (%)	81 (37.2)	19 (59.4)
SARS-CoV-2 related deaths, n (%)	36 (44.4)	12 (63.2)
30-day posterior to SARS-CoV-2 infection deaths, n (%)	40 (18.4)	12 (37.5)

Abbreviations: BCLC, Barcelona clinic liver cancer; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; IQR, interquartile range; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

^aOne patient with HCC-iCCA.

^bCombination: NAFLD and HCV (1); NAFLD and HBV (1); Alcohol and HCV-HBV co-infection (1); HCV, NAFLD and autoimmune hepatitis (1); Graft-versus-host disease and Non-alcoholic steatohepatitis (1).

^cHemochromatosis (2), autoimmune hepatitis (2), biliary cholangitis (1), schistosomiasis (1).

^dNAFLD and biliary cirrhosis (1), Primary sclerosing cholangitis (1).

^eTNM 8th edition staging system of iCCA.

^fPercentage calculated from 49 patients that received systemic treatment.

was 12.96% (95% CI 4.00–21.92) in *de-novo* HCC patients and 20.25% (95% CI 14.08–26.41) in those with HCC history. It was 14.42 (95% CI 7.67–21.18), 16.11% (95% CI 6.96–25.25) and 52.94% (95% CI 29.21–76.67), in Child-Pugh A, B and C patients respectively. Table S3 shows the 30-day mortality rate according to the presence of cirrhosis.

The 30-day mortality was 14.74% (95% CI 10.39–19.8) in the SARS-CoV-2-related deaths using non-SARS-CoV-2-related deaths as competing risks, and 3.69% (95% CI 1.73–6.83) in the non-SARS-CoV-2-related deaths, using SARS-CoV-2-related deaths as competing risks (Table 2).

The 30-day mortality rate, considering non-SARS-CoV-2-related deaths as competing risks, increased along with the BCLC stage: 0/A 6.10% (95% CI 2.24–12.74), B 11.76% (95% CI 4.73–22.30), C 20.69% (95% CI 11.35–31.96) and D 34.52% (95% CI 17.03–52.78); $p = .0017$. The same effect persisted even after excluding the BCLC-D patients ($p = .0313$). Table 3 shows the results of the competing risk Cox regression models that expose a sub-distribution of the Hazard Ratio (HR) of 1.45 (95% CI 0.49–4.31; $p = .5032$) in BCLC-B versus 0/A, and of HR = 3.13 (95% CI 1.29–7.62; $p = .0118$) in BCLC-C versus 0/A.

Eight patients had non-SARS-CoV-2-related deaths during the first 30-day period. Table 4 describes the main causes of death. Six out of nine (75%) were BCLC-D when infected and all but 1 died because of acute on chronic liver failure or HCC progression.

3.5 | iCCA patients

Twenty-six patients had prior diagnosis of iCCA and 6 were diagnosed coincidentally with SARS-CoV-2 infection.

TABLE 2 30-day mortality rate in HCC patients

	Events	Patients at risk	Mortality rate (95% CI)	p-value
According to history of HCC				
de novo HTC	7	55	12.96 (4.00–21.92)	0.2237
History of HCC	33	163	20.25 (14.08–26.41)	
According to Child-Pugh score ^{a,b}				
A	15	104	14.42 (7.67–21.18)	0.0005
B	10	63	16.11 (6.96–25.25)	
C	9	17	52.94 (29.21–76.67)	
	Events	Competing risks	Patients at risk ^c	Rate (95% CI)
According to cause of death ^b				
SARS-CoV-2 related	32	8	218	14.74 (10.39–19.8)
Non-SARS-CoV-2 related	8	32	218	3.69 (1.73–6.83)

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; HCC, hepatocellular carcinoma; iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

^aSix non-cirrhotic patients not included.

^bIncludes de novo HCC and history of HCC patients.

^cOne patient with HCC-iCCA.

TABLE 3 30-day SARS-CoV-2-related death mortality rate according to BCLC stage

BCLC stage ^a	Events ^b	Competing events ^c	Patients at risk ^e	30-day mortality rate, % (95% CI)	p ^d	p-value BCLC-D excluded ^d	HR (95% CI)	p
0 or A	5	1	82	6.10 (2.24–12.74)	.0017	0.0313	Ref.	.5032
B	6	1	51	11.76 (4.73–22.30)				
C	12	0	58	20.69 (11.35–31.96)				
D	9	6	27	34.52 (17.03–52.78)				
Total	32	8	218					

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; HR, hazard ratio; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

^aAt SARS-CoV-2 diagnosis.

^b30-day SARS-CoV-2-related deaths.

^c30-day non-SARS-CoV-2-related deaths.

^dGrey's test.

^eOne patient HCC-iCCA.

TABLE 4 30-day non-SARS-CoV-2-related causes of death in HCC patients

Cause of death	n (%)	BCLC stage (n) ^a
HCC progression	2 (25)	B (1), D (1)
Decompensated cirrhosis with HCC progression	2 (25)	D (2)
Decompensated cirrhosis without HCC progression	1 (12.5)	D (1)
Acute-on-Chronic liver failure	2 (25)	A (1), D (1)
Other ^b	1 (12.5)	D (1)
TOTAL	8 (100)	

Abbreviations: BCLC, Barcelona clinic liver cancer; HCC, hepatocellular carcinoma.

^aAt the time of SARS-CoV-2 diagnosis.

^bOther: 1 patient died because of liver transplant rejection (BCLC-D).

The cancer stage according to the TNM 8th edition at the time of SARS-CoV-2 infection of patients with coincidentally iCCA diagnosis was IA in 1 (16.7%), IIIB in 1 (16.7%) and IV in 4 (66.6%) patients. On the other hand, cancer stage in patients with iCCA history was IA in 4 (15.4%), IB in 2 (7.7%), II in 2 (7.7%), IIIA in 1 (3.8%), IIIB in 7 (26.9%) and IV in 10 (38.5%) patients.

Of the 32 patients with iCCA diagnosis, 19 (59.4%) died; 12 (63.2%) were SARS-CoV-2-related deaths and 7 (36.8%) were non-SARS-CoV-2-related.

3.6 | iCCA diagnosis prior to SARS -CoV-2 infection

Ten (38.5%) of the 26 patients with prior iCCA diagnosis and with an established cancer treatment plan had to stop or delayed it because

of SARS-CoV-2 infection. Only 2 (20%) of these patients, restarted iCCA treatment after the resolution of the infection.

Table 1 describes the profile of these 26 patients.

During a median of 2.43 (0.33–8.78) months of follow-up from the diagnosis of SARS-CoV-2 infection, 10 (38.5%) patients with a history of iCCA developed tumour progression.

4 | DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the largest cohort of liver cancer patients infected with SARS-CoV-2 around the world. Our data are complementary to Iavarone et al.¹⁰ and Kim et al. publications.¹⁵ Both cohorts were focused on patients with liver disease history but only 11 and 19 HCC patients were included respectively. In addition, the present cohort is the first that describes the outcome of de-novo liver cancer patients in whom the diagnosis was done during the SARS-CoV-2 infection. Lastly, despite there are no information in the literature about SARS-CoV-2 and cholangiocarcinoma and we are reporting the largest cohort of infected iCCA patients, the results should be considered only as descriptive because of the low number of patients included ($n = 32$). This could see as a limitation of the study but we would like to highlight the lack of data of iCCA in the literature and mention that is the largest cohort in this field.

Our study showed the 30-day mortality rate of HCC patients who were under different cancer treatments during the first wave of the SARS-CoV-2. Nevertheless, as the SARS-CoV-2 infection could be acquired after being fully vaccinated,^{16–18} these results could be used as reference for the evolution of HCC patients who are infected by SARS-CoV-2 because of non-vaccination or waning immune defence.

As shown, the 30-day mortality rate was increased along the BCLC stage ($p = .0017$) and that increment was maintained even when the BCLC-D patients, who have a median survival lower than 3 months, were excluded ($p = .0313$). HCC progression or liver-related deaths were the causes of non-SARS-CoV-2-related deaths in all of the 8 patients who died within the first month. Based on this information, it can be suggested that the non-SARS-CoV-2-related deaths were associated with the impact of the SARS-CoV-2 infection in the liver function or because of the result of stopping/delaying HCC treatment. It is already known that infections are events related to death in cirrhotic patients because of acute-on-chronic liver failure. However, Iavarone et al. reported that the 30-day mortality rates were higher in patients with cirrhosis and COVID-19 than in those with bacterial infections.¹⁰ Our results on the rate of 30-day-mortality rate death according to the BCLC stage as well as the causes of non-SARS-CoV-2-related deaths reinforce the importance of characterising the effect of this new infection on the HCC patient's outcome.

For this reason, this study adds valuable information for physicians at clinical practice and for clinical researchers at the clinical trial level. The 30-day mortality rate was 12.96% (95% CI 4.00–21.92) in de novo HCC patients and 20.25% (95% CI 14.08–26.41) in those with HCC history, but because of the small sample size and because of the confounder introduced by the HCC stage at the time of infection these results should be considered only as descriptive.

Our results could be useful for clinicians to inform patients and families about HCC prognosis in the context of the SARS-CoV-2 infection. In accordance with our results, 33.7% of patients with a history of HCC developed HCC progression during the follow-up, while 40 (18.4%) patients with HCC (de novo or history) died within the first 30 days. However, only four deaths were for HCC progression, three were BCLC-D when infected and only one death was because of HCC progression when patients at end-stage (BCLC-D) were excluded. Additionally, the risk of 30-day SARS-CoV-2-related death was similar between BCLC-0/A and B stage [HR = 1.45 (95% CI 0.49–4.31; $p = .5032$)] but was significantly different between BCLC-C versus 0/A stage (HR = 3.13 [95% CI 1.29–7.62; $p = .0118$]). These results could be explained by the higher rate of liver dysfunction in the BCLC-C stage and by the treatment received at that stage.

The results of this project may help the researchers at the time of analysing the results of the ongoing Clinical Trials where the included patients may have been infected with SARS-CoV-2. Indeed, this data can be used as a reference for designing Clinical Trials. Nowadays, the SARS-CoV-2-related-cirrhosis complication and/or HCC progression-related death in the context of SARS-CoV-2 infection will have to be considered as new causes of early treatment discontinuation. Accordingly, the expected number of patients who will stop or delay oncologic treatments for the reasons mentioned above as well as the number of patients who will die because of SARS-CoV-2 or cirrhosis complication/HCC progression in the context of SARS-CoV-2 infection should be taken into account when the sample size is calculated in future research projects. Indeed, underestimating these new factors may negatively impact the accuracy of clinical trial assumption about expected events and needed sample size.

As the SARS-CoV-2 infection is slowly weaning at different rates around the world, the results that we present will be of historical importance. It is important to register the impact of worldwide events, as we did for liver cancer. A noteworthy result is that 24.4% of the patients had a coincidental and incidental liver cancer diagnosis originated from tests for SARS-CoV-2 infection, which is a reminder of the importance of screening programmes. Finally, our data might help further studies to describe the impact of SARS-CoV-2 vaccination and the change in mortality associated with the new strains on liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection.

The retrospective nature of the study is associated with variability in the local policy for hospitalization and management of the SARS-CoV-2 infection. In addition, despite of the fact all patients with de novo liver cancer had viable tumour, the study did not have central revision of the image's technique to confirm the viability of the cancer in the cohort of patients with a history of liver cancer at the time of infecting with SARS-CoV-2. However, we registered BCLC stage at the time of the SARS-CoV-2 diagnosis independently of the previous HCC treatment.

5 | CONCLUSIONS

This is the largest cohort of liver cancer patients infected with SARS-CoV-2. It characterizes the risk of 30-day SARS-CoV-2 death. The

results can be used as reference for informing about HCC prognosis in the context of the SARS-CoV-2 infection.

ACKNOWLEDGEMENTS

SM-M. Received grant support from Bristol Myers Squibb and Celgene for the "Title of Expert in Immuno-Oncology, VII Edition" organized by the University of Navarra, Spain. A. Forner. Received grant support from Instituto de Salud Carlos III (PI13/01229 and PI18/00542). J. Bruix. received grant support from Instituto de Salud Carlos III (PI18/00768), AECC (PI044031) and WCR (AICR) 16-0026. M. Sanduzzi-Zamparelli. Received grant support from Instituto de Salud Carlos III (FI19/00222). H. Reeves. is supported by funding from Cancer Research UK (CR UK) centre grant C9380/A18084; CR UK programme grant C18342/A23390 and CR UK Accelerator award HUNTER C9380/A26813. D. J. Pinato. is supported by grant funding from the Wellcome Trust Strategic Fund (PS3416) and acknowledges grant support from the Cancer Treatment and Research Trust (CTRT) and infrastructural support by the Cancer Research UK Imperial Centre, the Imperial College Experimental Cancer Medicine Centre (ECMC) and the NIHR Imperial Biomedical Research Centre. J. M. González Santiago. Received grant support from Instituto de Salud Carlos III (PI19/00819). Á. Rojas. Sara Borrell postdoctoral fellowships from Instituto de Salud Carlos III CD18/00126. C. Braconi. Consulting honoraria from Incyte. She is the recipient of a Lord Kelvin Adam Smith readership from University of Glasgow. D'Alessio is supported by the NIHR Imperial BRC and by grant funding from the European Association for the Study of the Liver (Andrew Burroughs Fellowship). M. Iavarone. Ricerca Corrente RC2017/105-01, "Ricerca Corrente RC2018/105-01", "Ricerca Corrente RC2019/105-01. M. Reig. received grant support from Instituto de Salud Carlos III (PI15/00145 and PI18/0358) and the Spanish Health Ministry (National Strategic Plan Against Hepatitis C). CIBERehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III. Some of the authors of this article are members of the European Reference Network (ERN) RARE-LIVER. Some of the authors of this article are members of the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) and participate in the initiative COST Action EURO-CHOLANGIO-NET granted by the COST Association (CA18122) and European Commission Horizon 2020 programme (ESCALON project #825510).

CONFLICT OF INTEREST

S. Muñoz-Martínez. Speaker fees from Bayer and travel funding from Bayer and Eisai. He received grant support from Bristol Myers Squibb and Celgene. V. Sopena. Travel grants from Bayer. Consultancy fees from LEO-Pharma. A. Forner. Lecture fees from Bayer, Gilead, Roche, Boston Scientific and MSD; consultancy fees from Bayer, AstraZeneca, Roche, Boston Scientific, SIRTEx, Exact Science and Guerbert. J. Bruix. Consultancy: AbbVie, ArQule, Astra, Basilea, Bayer, BMS, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithKline, Gilead, Kowa, Lilly, Medimune, Novartis, Onxeo, Polaris, Quirem, Roche, Sanofi-Aventis, Sirtex, Terumo/Grants: Bayer and Ipsen. M. Sanduzzi-Zamparelli. received speaker fees and travel grants from Bayer and BTG, MSD. M. Bouattour. Consultant, Advisory Board and Travel support: Bayer

Pharma, Ipsen, BMS, Eisai, Roche, AstraZeneca, Sirtex Medical. M. El-Kassas. Consulting fees from Roche and EVA Pharma. Payment honoraria for lectures from Inspire, Spimaco and Roche. Payment for expert testimony from EVA, Janssen and ROCHE. Travel support by Roche, MSD and EVA Pharma. President of Egyptian Association for Research and Training in HepatoGastroenterology (EARTH). C. Guedes Leal. Lectures fees from IPSEN, AstraZeneca, Roche and Bayer. T. Mocan. Received travel grants from Bayer. J-C.Nault. Received research grant from Ipsen and Bayer. R. Pinheiro-Alves. Payment of honoraria for lectures from Bayer, Abbvie and Sirtex Medical. H. L. Reeves. Cancer Research UK (CR UK) HUNTER Accelerator Award (C9380/A26813). Grant support for Helen Reeves, paid to Institution. Consulting fees from SIRTEx, and Boston Scientific (payments to institution). Payment honoraria for lectures from Bayer and Eisai. L. da Fonseca. Lectures fees from BMS, Roche and Bayer. D. J. Pinato. Received lecture fees from ViV Healthcare and Bayer Healthcare and travel expenses from BMS and Bayer Healthcare; consulting fees for Mina Therapeutics, EISAI, Roche and AstraZeneca; received research funding (to institution) from MSD and BMS. M. Varela. Reports receiving consulting fees from Astra-Zeneca, Bayer, Eisai-MSD, BMS, Roche; lectures fees from Bayer, Boston, Gilead, Eisai-MSD, AbbVie; travel fees from Astra-Zeneca, Bayer. M. R. Alvares-da-Silva. Has received Research grants, advisory board or speaker for AbbVie, Bayer, Biobab, Intercept, Ipsen, Gilead, MSD, Novartis, Genfit and Roche. L. Rimassa. Reports receiving consulting fees from Amgen, ArQule, AstraZeneca, Basilea, Bayer, BMS, Celgene, Eisai, Exelixis, Genenta, Hengrui, Incyte, Ipsen, IQVIA, Lilly, MSD, Nerviano Medical Sciences, Roche, Sanofi, Servier, Taiho Oncology, Zymeworks; lectures fees from AbbVie, Amgen, Bayer, Eisai, Gilead, Incyte, Ipsen, Lilly, Merck Serono, Roche, Sanofi; travel fees from AstraZeneca; and institutional research funding from Agios, ARMO BioSciences, AstraZeneca, BeiGene, Eisai, Exelixis, Fibrogen, Incyte, Ipsen, Lilly, MSD, Nerviano Medical Sciences, Roche, Zymeworks. M. Lozano. Lectures and educational presentations: Abbvie. Travel/accommodations, meeting expenses covered by Bayer, Gilead, Abbvie. J. M. González Santiago. JMGS received funding from the Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, Spain (PI19/00819). F. Tacke. Has received research grants from Allergan, Gilead, Inventiva and BMS (to his institution). M. Sala. Travel/ accommodation/meeting expenses: Bayer. Eisai. Speaker fees: Bayer. M. Anders. Received speaker honoraria from Bayer, Roche, LKM-Biotoscana, RAFFO. A. Lachenmayer. Consultancy CAscination, Advisory Board Johnson&Johnson and Histosonics. F. Piñero. Received speaker honoraria from Bayer, Roche, LKM-Biotoscana, RAFFO. Research Grants from INC Argentinean National Institute of Cancer, Roche. G. Cabibbo. Consultancy fees from Bayer, Ipsen and Eisai. M. Peck-Radosavljevic. Consultant for Bayer, Eisai, Guerbet, Intercept, Ipsen, Lilly, Roche; Speaker fees from Bayer, BMS, Eisai, Intercept, Ipsen, Lilly, MSD, Roche. Vergara. Travel grants from Bayer, Gilead, MSD and Abbvie. Lectures sponsored by Gilead, Abbvie, Intercept, Eisai and MSD. Consultancy: Eisai. C. Braconi. Consulting honoraria from Incytes. S. Pascual. Consulting fees from Eisai and Roche. Honoraria for lectures from Eisai, Chiari, Bayer, Educational events Gilead. Travel funding from Gilead. Participation in monitoring Board

or Advisory Board: Eisai and Roche. C. Perelló. Received speaker honoraria and travel grants from Bayer, Gilead Sciences and Eisai. V. Mello. Fee lectures from Bayer and Roche. C. Rodríguez-Lope. Travel grants from Bayer. Lecture fees and advisory board from Eisai. J. Acevedo. R. Villani. Research grant from Abbvie. C. Holland. Honoraria for lectures from IPSEN and travel support from Roche. C.F. Theodoro. Received speaker fees from Bayer. Z. Sparchez. Speaker honoraria from Bayer, AbbVie and Neola (Gilead). Travel grants from Neola (Gilead), AbbVie, Bayer. D. E. Viera-Alves. Payment of honoraria for lectures from Novartis and Pfizer. R. Watson. Cancer Research UK (CR UK) HUNTER Accelerator Award (C9380/A26813) salary support paid to institution. A. D'Alessio. Travel support from Roche. M. Iavarone. Received speaker honoraria from Bayer, Gilead Sciences, BMS, Janssen, Ipsen, MSD, BTG-Boston Scientific, AbbVie, Roche, Eisai and was consultant for BTG-Boston Scientific, Eisai, Bayer and Guerbet. M. Reig. Consultancy: Bayer-Shering Pharma, BMS, Roche, Ipsen, AstraZeneca, Lilly, BTG and UniversalDX. Paid conferences: Bayer-Shering Pharma, BMS, Gilead, Lilly, Roche and UniversalDX. Research Grants (from the Institution): Bayer-Shering Pharma, Ipsen.

The rest of the authors declare no conflict of interests.

ORCID

Sergio Muñoz-Martínez  <https://orcid.org/0000-0003-0663-0575>
 Victor Sapena  <https://orcid.org/0000-0003-4379-6486>
 Alejandro Forner  <https://orcid.org/0000-0002-9014-4950>
 Jordi Bruix  <https://orcid.org/0000-0002-9826-0753>
 Marco Sanduzzi-Zamparelli  <https://orcid.org/0000-0003-3795-3705>
 José Ríos  <https://orcid.org/0000-0002-0716-8784>
 Mohamed Bouattour  <https://orcid.org/0000-0002-3919-4135>
 Mohamed El-Kassas  <https://orcid.org/0000-0002-3396-6894>
 Tudor Mocan  <https://orcid.org/0000-0001-7785-6403>
 Jean-Charles Nault  <https://orcid.org/0000-0002-4875-9353>
 Helen L. Reeves  <https://orcid.org/0000-0003-0359-9795>
 Leonardo da Fonseca  <https://orcid.org/0000-0002-0216-3618>
 Ignacio García-Juárez  <https://orcid.org/0000-0003-2400-1887>
 David J. Pinato  <https://orcid.org/0000-0002-3529-0103>
 María Varela  <https://orcid.org/0000-0003-4288-2593>
 Saleh A. Alqahtani  <https://orcid.org/0000-0003-2017-3526>
 Mario R. Alvares-da-Silva  <https://orcid.org/0000-0002-5001-246X>
 Juan C. Bandi  <https://orcid.org/0000-0001-9733-1938>
 Lorenza Rimassa  <https://orcid.org/0000-0001-9957-3615>
 Mar Lozano  <https://orcid.org/0000-0001-7099-0810>
 Jesús M. González Santiago  <https://orcid.org/0000-0003-4667-4492>
 Frank Tacke  <https://orcid.org/0000-0001-6206-0226>
 Maria Anders  <https://orcid.org/0000-0002-2238-5322>
 Anja Lachenmayer  <https://orcid.org/0000-0002-5879-5737>
 Maria Guarino  <https://orcid.org/0000-0002-0460-4122>
 Giuseppe Cabibbo  <https://orcid.org/0000-0002-0946-3859>
 Markus Peck-Radosavljevic  <https://orcid.org/0000-0002-0597-2728>

Ángela Rojas  <https://orcid.org/0000-0003-0853-4800>
 Mercedes Vergara  <https://orcid.org/0000-0002-6971-8657>
 Chiara Braconi  <https://orcid.org/0000-0003-4835-1259>
 Sonia Pascual  <https://orcid.org/0000-0002-4265-5019>
 Christie Perelló  <https://orcid.org/0000-0003-0234-2330>
 Carlos Rodríguez-Lope  <https://orcid.org/0000-0002-6713-8800>
 Juan Acevedo  <https://orcid.org/0000-0003-4507-2422>
 Rosanna Villani  <https://orcid.org/0000-0001-9875-019X>
 Clemence Hollande  <https://orcid.org/0000-0002-2287-0635>
 Ahmed Tawheed  <https://orcid.org/0000-0002-9382-8733>
 Camem Ferguson Theodoro  <https://orcid.org/0000-0001-6605-1060>
 Carlos Moctezuma-Velázquez  <https://orcid.org/0000-0003-2367-2742>
 Massimo Iavarone  <https://orcid.org/0000-0003-3493-6504>
 Maria Reig  <https://orcid.org/0000-0002-5711-9534>

REFERENCES

- European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU. *Eur Med Agency*. 2021;1-4. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-authorisation-eu> (accessed October 10, 2021).
- Muñoz-Martínez S, Sapena V, Forner A, et al. Assessing the impact of COVID-19 on liver cancer management (CERO-19). *JHEP Rep*. 2021;3:100260. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100260
- Gandhi M, Ling W-H, Chen C-H, et al. Impact of COVID-19 on hepatocellular carcinoma management: a multicountry and region study. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1159-1167. doi:10.2147/jhc.s329018
- Mallet V, Beeker N, Bouam S, et al. Prognosis of French COVID-19 patients with chronic liver disease: a national retrospective cohort study for 2020. *J Hepatol*. 2021;75:848-855. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.052
- Pomey K, Scheiner B, Hartl L, et al. COVID-19 pandemic: impact on the management of patients with hepatocellular carcinoma at a tertiary care hospital. *PLoS One*. 2021;16:e0256544. doi:10.1371/journal.pone.0256544
- Balakrishnan A, Lesurtel M, Siriwardena AK, et al. Delivery of hepato-pancreato-biliary surgery during the COVID-19 pandemic: an European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA) cross-sectional survey. *HPB*. 2020;22:1128-1134. doi:10.1016/j.hpb.2020.05.012
- Aghemo A, Masarone M, Montagnese S, Petta S, Ponziani FR, Russo FP. Assessing the impact of COVID-19 on the management of patients with liver diseases: a national survey by the Italian association for the study of the Liver. *Dig Liver Dis*. 2020;52:937-941. doi:10.1016/j.dld.2020.07.008
- Ward ZJ, Walbaum M, Walbaum B, et al. Estimating the impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and survival of five cancers in Chile from 2020 to 2030: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*. 2021;22:1427-1437. doi:10.1016/s1470-2045
- Pinato DJ, Patel M, Scotti L, et al. Time-dependent COVID-19 mortality in patients with cancer: an updated analysis of the on covid registry. *JAMA Oncol*. 2021;8:114. doi:10.1001/JAMAONCOL.2021.6199
- Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73:1063-1071. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.001
- Lai AG, Pasea L, Banerjee A, et al. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10:1-9. doi:10.1136/bmjopen-2020-043828
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391:1301-1314. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2

13. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J. Hepatol.* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 21];76:681-693. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801630/>
14. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC cancer staging manual 8th Edition. Definitions*. Springer; 2020:489-539. doi:10.32388/b30ldk
15. Kim D, Adeniji N, Latt N, et al. Predictors of outcomes of COVID-19 in patients with chronic liver disease: US multi-center study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:1469-1479.e19.
16. Vaccine breakthrough infections: the possibility of getting COVID-19 after getting vaccinated n.d. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/breakthrough-cases.html> (accessed October 9, 2021).
17. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med.* 2021;385:1474-1484. doi:10.1056/nejmoa2109072
18. Kustin T, Harel N, Finkel U, et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals. *Nat Med.* 2021;27:1379-1384. doi:10.1038/S41591-021-01413-7

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Muñoz-Martínez S, Sapena V, Forner A, et al.. Outcome of liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection: An International, Multicentre, Cohort Study. *Liver Int.* 2022;42:1891-1901. doi: [10.1111/liv.15320](https://doi.org/10.1111/liv.15320)

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 1. Centers included in the study.

Continent	Country	Hospital	Patients included
Africa	Egypt	Helwan University	16
America	Argentina	Hospital Aleman	3
		Hospital Universitario Austral	3
		Hospital Italiano	5
	Brazil	AMO CLINIC	1
		Federal University of Sergipe	2
		Hospital de Clínicas de Porto Alegre	7
		Hospital das Clínicas. University of Sao Paulo School of Medicine	12
		Hospital do Servidor Publico Estadual de São Paulo	12
		Hospital Federal dos Servidores do Estado	16
	Mexico	National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán	11
Asia	Saudi Arabia	King Faisal Specialist Hospital & Research Center	8
Europe	Austria	Klinikum Klagenfurt am Wörthersee	2
	France	Jean Verdier Hospital	15
		Beaujon University Hospital	27
	Germany	Charité- University medicine Berlin	4
	Italy	University of Foggia	1
		San Gerardo Hospital	2
		University of Naples Federico II	2
		University of Palermo	2
		IRCCS Humanitas Research Hospital	5
		Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	8
	Romania	Octavian Fodor Institute for Gastroenterology and Hepatology	15
	Spain	HGU Alicante	1
		Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	1
		University Hospital Puerta de Hierro	1
		Instituto de Biomedicina de Sevilla- Hospital Virgen del Rocío	2

		Parc Tauli Sabadell	2
		Hospital Doctor Josep Trueta	4
		Hospital Universitario Infanta Leonor	5
		Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL	5
		Hospital Universitario Central de Asturias	10
		Hospital Clinic de Barcelona	12
	Switzerland	Inselspital, Bern University Hospital	3
	United Kingdom	Beatson West of Scotland Cancer Centre / University of Glasgow	1
		University Hospitals Plymouth NHS Trust	1
		Imperial College London	11
		Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust	12
	TOTAL		250

Supplementary Table 2. Treatments used for SARS-CoV-2 indication.

SARS-CoV-2 treatment	n = 108
Azithromycin	53 (49.1)
Steroids	46 (42.6)
Hydroxychloroquine	42 (38.9)
Other Antibiotic	36 (33.3)
Anticoagulation	27 (25.0)
Oxygen	21 (19.4)
Oseltamivir	18 (16.7)
Lopinavir/ritonavir	8 (7.4)
Tocilizumab	5 (4.6)
Remdesivir	4 (3.7)
†Others	6 (5.6)

†Others: Ivermectin (2), Sarilumab vs Placebo in clinical trial (1), unknown (1), hyperimmune plasma (1), Baricitinib (1)

Supplementary Table 3. 30-day mortality rate in HCC patients according to cirrhosis status.

Variable	% (95% CI)
Cirrhotic patients (n = 34)	18.27 (12.72 – 23.82)
Non- cirrhotic patients (n = 6)	20.00 (5.69 – 34.31)

HCC: Hepatocellular carcinoma; 95%CI: 95% Confidence interval

DISCUSIÓN

El manejo del CHC se basa en una cuidadosa evaluación multiparamétrica. Se considera principalmente la carga tumoral, los síntomas asociados al cáncer dentro de la escala ECOG-PS y la función hepática en el momento del diagnóstico [32]. El estadiaje del CHC se realiza con base a estas características basales para poder realizar la recomendación de la opción de tratamiento más adecuada para conseguir la mejor supervivencia con el menor impacto en la calidad de vida del paciente. Esta evaluación en el momento del primer diagnóstico permite establecer una expectativa vital que posteriormente se refina en función de la respuesta al tratamiento seleccionado. Este proceso es independiente del estadio del CHC, ya que la expectativa vital o de supervivencia, varía en función de la efectividad del tratamiento quirúrgico, de la ablación, del tratamiento locorregional o sistémico. Actualmente, la expectativa de supervivencia media de los pacientes con CHC que siguen las recomendaciones del algoritmo BCLC es de más de 5 años, 2,5 años, 2 años y 3 meses para los estadios BCLC 0/A, B, C y D, respectivamente [32].

Posteriormente a esta evaluación inmediata de la efectividad del tratamiento, la supervivencia se verá influenciada en caso de que se produzca recurrencia y/o progresión del tumor. En caso de presentar recurrencia y/o progresión, el pronóstico dependerá de la posibilidad de indicar, o no, un nuevo tratamiento que permita controlar la enfermedad y demorar la progresión del CHC. Este aspecto referente a la evaluación de los eventos evolutivos se encuentra escasamente reportada y es de gran importancia para los pacientes tratados mediante ablación.

La ablación se aplica en pacientes cuya función hepática o comorbilidades contraindican la realización de resección quirúrgica o trasplante hepático a pesar de presentar un tumor en estadio temprano. El perfil clínico de los pacientes puede determinar que no se pueda recomendar ninguna opción de tratamiento en el momento de presentar recurrencia y/o progresión tumoral posterior a la ablación, condicionando una peor supervivencia en comparación con los pacientes en los que es factible realizar un tratamiento secuencial. La evaluación anterior incluye el proceso de decisión clínica, mediante el cual se considera el estado nutricional, fragilidad, edad, comorbilidades y preferencia del paciente al momento de recomendar el tratamiento [32]. Es importante considerar que este proceso puede verse dificultado por el diagnóstico de nuevas comorbilidades, empeoramiento de las comorbilidades basales y en ocasiones por situaciones imprevisibles como fue la pandemia por COVID-19 [95].

Durante la pandemia, el confinamiento y el cambio en la estructura asistencial para la atención de pacientes afectados de SARS-CoV-2 ocasionó la interrupción o demora de la aplicación de tratamientos

oncoespecíficos en múltiples centros alrededor del mundo [95]. A largo plazo, esta situación puede traducirse en un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con CHC.

Los estudios de esta Tesis Doctoral evaluaron estos dos aspectos relevantes en los pacientes con CHC: los eventos evolutivos en el proceso de decisión clínica y el impacto en la mortalidad por la infección por SARS-CoV-2.

Primer estudio “*Riesgo de fracaso al tratamiento y muerte tras la ablación de pacientes con carcinoma hepatocelular — Una predicción multiparamétrica:*”

Al momento de la realización de esta Tesis Doctoral no existían datos que describieran adecuadamente la evolución del paciente desde el primer tratamiento ablativo hasta el último desenlace disponible. Clásicamente, los estudios en ablación se han enfocado en reportar los datos de eficacia inmediata hasta la recurrencia y/o muerte sin considerar una descripción detallada de los desenlaces más allá de estos eventos. La omisión de la descripción de los eventos evolutivos puede tener repercusiones al momento de interpretar la supervivencia relacionada con los tratamientos secuenciales y su descripción tiene el potencial de identificar poblaciones huérfanas que se excluyen de los tratamientos oncoespecíficos.

En el primer estudio de esta Tesis Doctoral se incluyeron 225 pacientes con CHC que recibieron el primer tratamiento mediante ablación percutánea, de los cuales se registraron 137 (60,9%) pacientes con CHC en estadio BCLC-0 y 88 (39,1%) BCLC-A. En este estudio se validaron los hallazgos previamente descritos en eficacia, encontrando un porcentaje de respuesta completa de 96% y una tasa global de recurrencia del 68,1%, parecida a la reportada por grandes cohortes con largo seguimiento, como son las descritas por Doyle et al. (66,4%) y Cho JY et al. (68,9%) [60,69].

En el análisis de recurrencia, la mediana de tiempo a recurrencia fue de 18,1 meses en el estudio de la presente Tesis Doctoral. Se realizó una descripción detallada del patrón de recurrencia/progresión, y la recurrencia intrahepática fue la más frecuente (55,8%), seguida de recurrencia local en 38,1% y recurrencia extrahepática en 6,1% pacientes. Así mismo, se registró el tiempo a recurrencia por patrón de recurrencia siendo de 6,8 meses, 12,2 meses y 9,7 meses en la recurrencia local, intrahepática y extrahepática, respectivamente. La diferencia entre los resultados del primer trabajo de esta Tesis Doctoral y los estudios publicados se explica por el uso de diferentes equipos para el procedimiento de ablación como en los estudios de N´Kontchou et al. (53,6% de recurrencia local más intrahepática

y 19,7 meses a recurrencia local)[54], Okuwaki et al. (51,3% de recurrencias intrahepáticas)[66], Han et al. (26% de recurrencia local)[74] y Nguyen et al. (25,3 meses a recurrencia global) [77], por la exclusión de pacientes con recurrencia dentro de los 6 meses posterior a la ablación como en el estudio de Okuwaki et al.[66] (19,6 meses a recurrencia intrahepática) y por la inclusión de poblaciones específicas. Por ejemplo, en el estudio de Doyle et al. (0,9 años a recurrencia local y 1,5 años a recurrencia intrahepática) se incluyeron solo pacientes con CHC único <3 cm [60], y en las cohortes como son los estudios de Morimoto et al.[65], Zytoon et al.[75], y Kim Y et al.[79] en las que la ablación no fue el primer tratamiento del CHC, las tasas de recurrencia global son de 54%, 65% y 62,9%, respectivamente.

La función hepática y el tamaño tumoral basales son factores de riesgo para recurrencia reconocidos en múltiples estudios en ablación percutánea [54,61,62,77,82]. En este primer estudio de esta Tesis Doctoral se analizó si una localización subóptima del CHC se asocia a recurrencia. Sin embargo, la frecuencia de localización subóptima no se reporta frecuentemente [63,67,69,73–76,78–80,101] y a pesar del análisis exhaustivo de la presente Tesis Doctoral no fue posible reportar una respuesta concluyente a esta interrogante ya que no encontramos a la localización subóptima como un factor de riesgo para recurrencia.

El motivo de no poder ofrecer una respuesta robusta se debe a que la comparación directa con otros estudios es difícil. El hecho que existan diferentes definiciones de localización de riesgo y que los análisis se detallen por localización específica y no como un grupo de riesgo imposibilita la validación de resultados. Estudios como los de Hori et al. y de Komorizono et al. asociaron al CHC con localización cercana a la superficie hepática y el estudio de Suwa et al. con localización yuxtavascular, como factor de riesgo para recurrencia local [76,78,80]. Por otro lado, autores han reportado localizaciones de riesgo para recurrencia: Cho JY et al. asoció CHC en contacto con el colon; Han et al. y Yang B et al. asociaron a las localizaciones yuxtavascular y subcapsular como factores de riesgo para recurrencia [67,69,74]. Sin embargo, existen otros estudios que concluyen que la localización no es un factor de riesgo para recurrencia, apoyando los hallazgos de este primer estudio de esta Tesis Doctoral [63,69,73,75,101].

Aunque no se confirmó una asociación entre localización subóptima y riesgo de recurrencia, se encontró un menor tiempo a recurrencia en los pacientes con un CHC con localización subóptima siendo de 13,1 meses frente a 20,7 meses en los pacientes con CHC con localización óptima. Este

resultado es inédito, ya que no está reportado en estudios previos y en caso de validarse podría confirmar su implicación pronóstica.

Es un reto el establecer si una localización subóptima es un factor de riesgo para recurrencia, ya que dependerá, como se mencionó previamente, de la definición empleada para establecer una localización subóptima, el uso o no de PEI como complemento a la RFA o MWA y de la experiencia para realizar la ablación ya que es un procedimiento operador dependiente. Considerar o no, a una localización como subóptima, es uno de los factores que se analizan durante el proceso de decisión multiparamétrica y que permite individualizar el tratamiento. Es por ello que es imprescindible la comunicación entre los miembros del comité multidisciplinar y específicamente con los radiólogos expertos en cáncer hepático.

El momento del cambio de estrategia de tratamiento por recurrencia o progresión tras el tratamiento ablativo y el tratamiento secuencial seleccionado son eventos importantes que no se registran de forma sistemática o si se registra no se analiza de forma detallada en los estudios de ablación. La recurrencia del CHC es un evento importante, pero la imposibilidad de realizar nuevamente un tratamiento ablativo puede determinar un cambio en la supervivencia, dependiendo de la causa que impide un nuevo tratamiento. Los datos inéditos del primer estudio de esta Tesis Doctoral corresponden al fallo de estrategia de tratamiento y la tasa de pacientes que recibieron tratamiento sintomático posterior a la recurrencia del CHC sin opción a recibir un tratamiento oncoespecífico. Se encontró una mediana de tiempo de 22,6 meses desde la primera ablación percutánea hasta el fallo de estrategia de tratamiento ablativo. Este parámetro se definió como el tiempo entre la respuesta completa y la fecha en que se decidió que el CHC no era tratable nuevamente mediante ablación.

El concepto de “fallo de estrategia de tratamiento” es un evento de gran interés para la interpretación de estudios en los cuales existen tratamientos secuenciales y cuyo objetivo principal es la supervivencia. El fallo de estrategia de tratamiento refleja la pérdida del beneficio clínico del tratamiento aplicado. El registro de los eventos evolutivos puede afinar la interpretación del pronóstico y abre la posibilidad para buscar nuevas opciones para las poblaciones huérfanas que no tienen opción a más tratamiento oncoespecífico, especialmente pacientes con buena función hepática y capacidad funcional limitados por la presencia de comorbilidades. De esta manera, determinar el momento del fallo de estrategia de tratamiento para controlar una enfermedad puede constituir un potencial subrogado de la supervivencia de estos pacientes, en quienes el evento de muerte puede tardar varios años en presentarse. Al momento de realizar esta Tesis Doctoral no se encontró ningún

estudio en ablación que incluyera los datos sobre las causas relacionadas con el fallo de estrategia de tratamiento y su impacto en el pronóstico del paciente con CHC tratado con ablación. Algunos estudios describen el momento del fallo de estrategia de tratamiento y la necesidad de cambiar de estrategia [62,73,84]. Sin embargo, no tienen una descripción detallada del momento evolutivo, las causas para su selección no están explicadas y las características basales de los pacientes presentan diferencias importantes. Un ejemplo de esto lo constituye el estudio de Serbanescu-Kele Apor de Zalán CMC et al.[84] en el que encontraron un cambio de estrategia en el 41,4% de pacientes que presentaron recurrencia, de los cuales el 17,1% quedaron sin tratamiento oncoespecífico. No se pueden realizar comparaciones directas ya que hasta el 11% de los pacientes tenían un CHC en estadio intermedio (BCLC B) al momento del primer tratamiento [84]. En el estudio de Ryu T et al.[62] encontraron que solo el 3% de los pacientes quedaron sin tratamiento oncoespecífico. Sin embargo, este estudio fue realizado únicamente en pacientes tratados con MWA por vía quirúrgica y solo incluyó el resultado posterior a la primera recurrencia. En el estudio de Yang Y et al. registraron un cambio de estrategia de tratamiento en el 48% de los pacientes, sin especificar el número de pacientes que quedaron sin tratamiento oncoespecífico y solo se realizó una nueva sesión de ablación en el 12% de los pacientes [73].

En la cohorte del primer estudio de la presente Tesis Doctoral se encontró que el 60,5% de los pacientes que presentaron recurrencia presentaron fallo de estrategia de tratamiento en algún momento del seguimiento, de los cuales el 43,8% se decidió cambiar a control sintomático, 41,6% a TACE y 14,6% a tratamiento sistémico como siguiente estrategia de tratamiento.

La característica basal de riesgo identificada para fallo de estrategia de tratamiento fue la presencia de más de un nódulo de CHC (cociente de riesgo de 2,34, $p=0.0066$) al momento de la primera ablación percutánea. Esta misma característica ha sido descrita como factor de riesgo para recurrencia y menor supervivencia en múltiples estudios, por lo que refuerza su valor dentro de los eventos evolutivos en CHC [54,61,62,72].

Características basales como la edad (<65 contra ≥ 65 años), el estadio tumoral (BCLC-0 contra A), la función hepática (Child-Pugh B/C contra no cirrótico/A; ALBI 2 contra 1), la localización subóptima y el diámetro del nódulo no se identificaron como factores de riesgo para fallo de estrategia de tratamiento en este primer estudio de esta Tesis Doctoral. El resultado negativo del estadio tumoral y diámetro tumoral como factores de riesgo puede ser relacionado a que en esta cohorte, del primer estudio de esta Tesis Doctoral, la mayoría de pacientes presentaban un único nódulo (85% de la

cohorte). En cuanto a la función hepática, el resultado negativo probablemente se relaciona con la menor cantidad de pacientes con función hepática Child-Pugh B/C y ALBI ≥ 2 , limitando este análisis. Por último, aunque la localización subóptima no se encontró como factor de riesgo para fallo de estrategia de tratamiento, esto puede ser mayormente el reflejo de la experiencia del equipo de Radiología en este procedimiento y al uso de PEI en casos seleccionados para asegurar conseguir una respuesta completa al tratamiento ablativo.

Es importante notar que el 26,5% del total de pacientes con recurrencia cambiaron a una estrategia de control sintomático sin posibilidad de recibir tratamiento oncoespecífico al momento de establecer el fallo de la estrategia de tratamiento. Es interesante puntualizar que en estos, el tiempo para presentar el fallo de estrategia de tratamiento fue de 19,8 meses y se identificó la presencia de comorbilidades (38,5% de los casos) o disfunción hepática (38,5%) como principal motivo para seleccionar el control sintomático y la progresión sintomática fue el principal motivo solo en 23% de los pacientes.

La edad avanzada usualmente se percibe como causa de fragilidad en los pacientes y ha sido considerada como un determinante al momento de la toma de decisión del tratamiento en CHC. Ejemplo de esto son algunos estudios que la han asociado como un factor de riesgo para recurrencia[63,75,80]. Sin embargo, en la presente Tesis Doctoral, no se encontró a la edad como un factor de riesgo para fallo de estrategia de tratamiento, pero los pacientes ≥ 65 años presentaron un mayor porcentaje de suspensión de tratamiento oncoespecífico siendo disfunción hepática (48.3%) la causa más frecuente, seguida de comorbilidades en un 34.5% y progresión sintomática en un 17.2% de los casos.

En el análisis de mortalidad, tras una mediana de seguimiento de 33,1 meses se encontró una mediana de supervivencia global de 60,7 meses. Los estudios disponibles principalmente informan el porcentaje de supervivencia por año. Por ello, también se registró a uno, tres y cinco años, encontrándose de 94,8%, 72,8% y 50,4%, respectivamente. La supervivencia a un año es mayor al 90% en todos los estudios que se revisaron para esta Tesis Doctoral [60,61,65–72,74]. Sin embargo, la recurrencia a tres y cinco años presenta una gran variabilidad, probable reflejo de la diferencia en las características basales de los pacientes incluidos. Ejemplo de ello son los estudios de N´Kontchou et al. y de Yan B et al. que reportaron una supervivencia a tres y cinco años de 60% y 40%, respectivamente [54,67]. En estos casos los pacientes presentaban una media de tamaño del CHC mayor y un mayor porcentaje de nódulos mayores a 3 cm en comparación con este primer estudio de

la presente Tesis Doctoral. Por otro lado, los estudios con un porcentaje mayor de supervivencia a tres y cinco años, presentaban una media de tamaño menor del CHC que este primer estudio de la presente Tesis Doctoral: Doyle et al.[60] de 86% y 79%; Cho JY et al.[69] de 86% y 72,8%; Takigawa et al.[61] de 84,8% y 73,4%; Han et al.[74] de 85% y 80%; Yokoyama et al.[68] de 87,5% y 55,6%; y Yang Y et al.[73] de 89,6% y 76,2%. Además, en este último estudio se excluyeron pacientes que hubieran tenido recurrencia o muerte en los primeros 2 años posterior a la ablación.

Los factores de riesgo para mortalidad encontrados en el primer estudio de esta Tesis Doctoral reflejan los clásicamente conocidos: presencia de más de un nódulo de CHC (cociente de riesgo de 3,1, $p < 0,0001$) y función hepática deteriorada (Child-Pugh B/C cociente de riesgo de 2,39, $p = 0,0003$ y ALBI 2 cociente de riesgo de 3,22, $p < 0,0001$). Estos hallazgos refuerzan a estas características basales como indispensables dentro del proceso de decisión clínica. No se encontró a la edad, cifras de alfa-fetoproteína, estadio tumoral, localización subóptima ni al diámetro del nódulo de CHC como factores de riesgo para muerte. Hallazgos parecidos a los descritos en el análisis de fallo de estrategia de tratamiento, pudiendo compartir las causas probables para no haberlos encontrado como factores de riesgo en el análisis de mortalidad.

Lamentablemente, no fue posible generar un score predictivo de respuesta al tratamiento ablativo por no contar con variables significativas para recurrencia o mortalidad, fuera de las clásicas utilizadas en estudios previos (función hepática, estadio tumoral y estado funcional), por lo que su construcción no aportaba más información a la previamente publicada.

Por último, se decidió realizar un análisis de mortalidad del grupo de pacientes con cambio a tratamiento con control sintomático al momento de identificar fallo a la estrategia de tratamiento. Estos pacientes sin opción a tratamiento oncoespecífico demostraron una mayor mortalidad en comparación a los que si recibieron tratamiento (cociente de riesgo de 2,0; $p = 0,0369$), hallazgo que no es inesperado. Sin embargo, es importante puntualizar que al estratificar las causas de decidir control sintomático al momento del fallo de estrategia de tratamiento, se encontró la presencia de progresión sintomática como un factor de riesgo de muerte significativamente superior en comparación con la disfunción hepática (cociente de riesgo de 3,23; $p = 0,079$) o con las comorbilidades (cociente de riesgo de 3,65; $p = 0,0035$). Estos datos aportan información relevante al momento de compartir el pronóstico con los pacientes y estratificar su pronóstico en función de la causa por la cual el paciente no puede continuar con el tratamiento oncoespecífico. Es distinto

explicar al paciente el riesgo de muerte por suspender el tratamiento por progresión de la enfermedad que por la presencia de una comorbilidad.

El tratamiento del CHC se encuentra en una constante evolución. La reciente incorporación de la inmunoterapia podría ser una alternativa para pacientes con buena función hepática y estado funcional que no pudieron recibir un nuevo tratamiento ablativo de la recurrencia y no se consideraron candidatos a otro tratamiento oncoespecífico por presencia de comorbilidades, como es el caso de uso de anti angiogénicos en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Recientemente se publicaron los resultados del estudio IMbrave050, el cual evaluó la eficacia de la administración de inmunoterapia posterior a la ablación o resección del CHC con características que se consideraban como de riesgo para recurrencia según las definiciones utilizadas en el protocolo del estudio [85]. En este estudio se utilizó a la supervivencia libre de enfermedad como el objetivo primario, encontrando que el tratamiento activo con inmunoterapia mejoró la supervivencia libre de enfermedad en comparación con los pacientes que recibieron vigilancia activa sin inmunoterapia. Aunque estos resultados son atractivos, tienen limitaciones, como es el uso de la supervivencia libre de enfermedad como objetivo primario, el cual se ha descrito con una pobre correlación con la supervivencia global [102]. Esta pobre correlación entre eventos podría explicarse, de forma simplista, por el perfil del paciente y la posibilidad, o no, de administrar tratamientos secuenciales que impactarán en la supervivencia global. Conocer los eventos evolutivos es importante para afinar el pronóstico e incluir el concepto de ‘fallo de estrategia de tratamiento’ en los ensayos clínicos podría ayudar a mejorar la interpretación de los resultados. El estudio IMbrave050 se encuentra activo y será necesario esperar los datos correspondientes a supervivencia global para valorar sus resultados y aplicabilidad. El uso de desenlaces primarios aceptados como la supervivencia libre de recurrencia para el análisis de supervivencia puede ser vulnerable si no se consideran los eventos evolutivos. Esto se puede originar cuando existe un desbalance entre pacientes en los cuales la recurrencia pudo ser tratada nuevamente y los que no tuvieron más opción a tratamiento oncoespecífico, dificultando la interpretación de la eficacia del tratamiento estudiado.

La limitación principal de este primer estudio de esta Tesis Doctoral fue que se realizó en un solo centro y fue retrospectivo. Una forma para minimizar las limitaciones fue la revisión protocolizada y estructurada de los datos desde el momento de la imagen previa a la ablación hasta el fin de seguimiento. El seguimiento radiológico se realizó dentro de una secuencia de tiempo preestablecida para todos los pacientes, con lo cual la detección de la recurrencia se realizó de forma oportuna. Esto

se traduce en tener un análisis del tiempo a recurrencia más preciso. Se realizó manualmente la revisión completa de todos los informes radiológicos e historia clínica de los pacientes, lo cual limitó la heterogeneidad en los datos. La revisión de caso por caso en conjunto con miembros del equipo del Departamento de Radiología permitió establecer adecuadamente los eventos evolutivos. Mediante la realización de esta Tesis Doctoral es posible reforzar la importancia de la colaboración multidisciplinar, como es entre los médicos clínicos y radiólogos para definir el estadio tumoral y tomar la decisión de tratamiento oncoespecífico, como primer tratamiento y durante los tratamientos secuenciales de forma más precisa.

El segundo estudio de esta Tesis Doctoral, “Resultado de los pacientes con cáncer hepático con infección por SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte multicéntrico internacional”, exploró el impacto mundial de la primera ola de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer hepático. Esta cohorte se recogió a nivel mundial gracias a una colaboración liderada desde la Unidad de Oncología Hepática (grupo BCLC) del Hospital Clínic de Barcelona y del Departamento de Gastroenterología y Hepatología de la Fondazione IRCCS Ca`Granda Ospedale Maggiore Policlinico en Milán.

Al momento de realizar esta Tesis Doctoral, el segundo estudio constituye la mayor cohorte registrada de pacientes con cáncer hepático e infección por SARS-CoV-2. En ella se analizaron 250 pacientes de 38 centros distribuidos en Europa, América, Asia y África. Se enfocó a describir las características clínicas de los pacientes con cáncer hepático e infección por SARS-CoV-2, dilucidar si la infección había inducido alteraciones en la aplicación del tratamiento del cáncer y establecer la mortalidad a los 30 días del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.

Se registraron 250 pacientes con cáncer hepático, de los cuales 32 tenían diagnóstico de CCI y 218 de CHC. De la cohorte de pacientes con CHC, 55 fueron diagnósticos nuevos realizados durante el periodo de infección por SARS-CoV-2 y 163 pacientes tenían historia previa de CHC. El 42,3% de los pacientes con historia de CHC tuvieron que retrasar o suspender el tratamiento oncoespecífico en algún momento a causa de la infección por SARS-CoV-2. Es importante señalar que solo el 63,8% de estos pacientes lograron reiniciar el tratamiento oncoespecífico tras la resolución de la infección. Estudios de otros autores han reportado un porcentaje parecido en la demora o interrupción del tratamiento oncoespecífico a causa de la primera ola de pandemia del SARS-CoV-2. En una encuesta internacional en la que participaron 76 centros, se exploraron los cambios en la práctica clínica en el manejo del CHC [95]. Se registró una modificación en la práctica clínica en varios puntos de la atención del paciente con CHC en el 87% de los centros participantes. Así mismo se encontró que el 50% de los centros tuvieron que cancelar por lo menos el tratamiento de un paciente por causa de infección por SARS-CoV-2 [95]. En el estudio realizado por Pazgan-Simon et al. se describió una cohorte de 38 pacientes con hepatopatía crónica, de los cuales 7 tenían CHC y 3 tuvieron que interrumpir el tratamiento oncoespecífico (43%) [94]. Finalmente, el estudio de Iavarone M et al. en una cohorte de 42 pacientes con CHC demostraron un retraso de 2 meses o más en el 26% de los pacientes [103]. Mediante los datos disponibles y los generados por esta Tesis Doctoral, es posible ver el impacto de la infección por SARS-CoV-2, ya que un porcentaje de pacientes no lograron

reiniciar el tratamiento posterior a la resolución de la infección e impactará en la supervivencia individual.

En el segundo estudio de esta Tesis Doctoral se evaluó la mortalidad asociada a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer hepático. Dentro del grupo de pacientes con CHC, posterior a un seguimiento de 7,2 meses se registraron 81 muertes (37,2%), de las cuales el 44,4% fueron relacionadas a SARS-CoV-2. Estos datos de mortalidad validan los reportados por otros autores en cohortes de menor magnitud. En el estudio de Pazgan-Simon et al. se registraron 7 pacientes con CHC de los cuales 3 murieron (43%) [94]. Los autores Marjot et al. registraron una cohorte de pacientes con hepatopatía crónica dentro de la cual 48 pacientes tenían historia de CHC. Un 29% de ellos murieron, pero no se describe si la causa de muerte se atribuyó a la infección por SARS-CoV-2 [104]. En el estudio de Kim et al. describieron una gran cohorte de pacientes con hepatopatía crónica e infección por SARS-CoV-2 (n=867) [93]. La mortalidad global reportada fue solo del 14%. Sin embargo, esta menor mortalidad podría explicarse por la inclusión de una gran proporción (71,5%) de pacientes no cirróticos. No obstante, este estudio identificó la presencia de CHC como un factor de riesgo independiente para mortalidad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 [93].

Finalmente se realizó el análisis de la tasa de mortalidad encontrando que el 18,4% de los pacientes (n=40) murieron dentro de los 30 días posterior a la infección por SARS-CoV-2. De estos pacientes, 32 muertes se consideraron con relación directa a la infección y 8 pacientes por otras causas. En estos 8 pacientes las causas de muerte fueron atribuidas a progresión del CHC o eventos hepáticos. Lo anterior sugiere que las muertes no directamente relacionadas a la infección por SARS-CoV-2 se asociaron al impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre la función hepática o al efecto de retrasar/suspender el tratamiento oncoespecífico. Se realizó el análisis de mortalidad a 30 días en función del estadio tumoral del CHC y no encontramos diferencia entre estadio BCLC-0/A y BCLC-B, pero si entre pacientes en estadio BCLC-C en comparación con estadio BCLC-0/A (cociente de riesgo 3,13, p=0,0118). Estos datos pueden simplemente reflejar el impacto de una hepatopatía más avanzada en pacientes con estadio BCLC-C.

No es posible realizar una comparación directa entre diferentes estudios dado que existe una gran heterogeneidad. Los estudios antes mencionados incluyeron pocos pacientes con CHC e infección por SARS-CoV-2, limitando la interpretación de los resultados. Por el contrario, el segundo estudio de esta Tesis Doctoral registró la mayor cohorte de pacientes con cáncer hepático e infección por

SARS-CoV-2 que, mediante una colaboración internacional, permitió una descripción detallada de los pacientes y el registro de eventos evolutivos, incluyendo la muerte.

La pandemia constituyó una crisis sanitaria que perturbó el sistema asistencial a nivel mundial. En este estudio nos centramos en la primera ola que fue la de impacto más agudo. Observar la magnitud de la primera ola de la pandemia de COVID-19 es esencial para entender los cambios significativos en el sistema de salud. Estos ajustes se realizaron para atender adecuadamente a los pacientes con SARS-CoV-2. Además, es importante considerar cómo evolucionó esta atención con el acceso a las vacunas y la variación en la intensidad de infección de las nuevas cepas. Analizar estos eventos en su momento más crítico ayuda a contextualizar los cambios en la atención médica y cómo se responden a las crisis de salud a gran escala.

Seguramente en el futuro se producirán nuevas crisis sanitarias, catástrofes ambientales o provocadas por el hombre con repercusiones a nivel mundial o localmente en el país afecto. En este demostramos que la aparición de COVID-19 implica una nueva variable a considerar, con el potencial de ser causa de retraso o detención del tratamiento oncoespecífico.

Los datos de este segundo estudio de la presente Tesis Doctoral informan sobre el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la suspensión de tratamientos oncoespecíficos durante la primera ola y la mortalidad asociada a la infección por SARS-CoV-2. Establece a este evento como un potencial modificador de la historia natural del paciente con cáncer hepático y los resultados ayudaran para poder informar con datos relevantes a los pacientes y familiares sobre el impacto de demorar el tratamiento y de sufrir un episodio infeccioso grave.

La descripción de las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de CHC de las 2 cohortes analizadas en la presente Tesis Doctoral permite integrar conceptos que serán herramientas útiles para la evaluación clínica al momento de diseñar futuros estudios de investigación y para poder informar de forma más exacta el pronóstico a los pacientes con diagnóstico de CHC.

En el primer estudio se caracterizaron los eventos evolutivos de los pacientes desde el momento de la ablación hasta el último desenlace reportado. Mediante el análisis de esta cohorte se describió el concepto de fallo de estrategia de tratamiento y se encontró a las comorbilidades como una variable índice dentro del proceso de decisión clínica para elegir el tratamiento secuencial en caso de presentar

el fallo a la estrategia de tratamiento. El análisis de los eventos evolutivos permitió encontrar que la presencia de ciertos perfiles clínicos condicionó la selección del tratamiento oncoespecífico, con lo cual a un porcentaje de los pacientes que presentaron recurrencia del CHC posterior al tratamiento ablativo no fueron considerados para tratamiento oncoespecífico y el tratamiento fue control sintomático.

En el análisis del segundo estudio de esta Tesis Doctoral, se describió que la infección por SARS-CoV-2, fue motivo de suspender o retrasar el tratamiento oncoespecífico. Adicionalmente, la mortalidad asociada a la infección por SARS-CoV-2 en los 69 pacientes con CHC suspendieron o retrasaron el tratamiento oncoespecífico y hasta el 36% de estos no lo reiniciaron al resolverse la infección por SARS-CoV-2 fue significativamente mayor. Los datos del segundo estudio demuestran nuevamente que las comorbilidades puede afectar la decisión de continuar el tratamiento oncoespecífico, independientemente del estadio del CHC.

Por todo ello, es imprescindible tener en cuenta los riesgos competitivos en los análisis de supervivencia y evaluación de tratamientos secuenciales en estos análisis. La presencia de comorbilidades al momento del primer tratamiento o la adquisición de nuevas, condicionan el pronóstico de los pacientes y, como se reportó, algunos de ellos pueden no ser tratados por este motivo. Los datos reportados en esta Tesis Doctoral aportan nueva información para utilizarla al momento de informar de forma más precisa el pronóstico de los pacientes con un CHC en estadio temprano que suspenden el tratamiento por la presencia de comorbilidades.

CONCLUSIONES

1. El fallo de estrategia de tratamiento es un evento evolutivo significativo que puede aportar información importante al momento de evaluar la eficacia de un tratamiento y a su vez al momento de explicar el pronóstico de pacientes con recurrencia de CHC tras una ablación percutánea.
2. La localización subóptima del CHC al momento de realizar el tratamiento percutáneo no predice mayor riesgo de recurrencia. Sin embargo, la presencia de más de un nódulo de CHC al momento de la primera ablación percutánea es factor asociado al fallo de estrategia de tratamiento.
3. La presencia de comorbilidades y la disfunción hepática son las causas principales que condicionan no indicar tratamiento oncoespecífico y se asocian a la indicación de tratamiento sintomático en estos pacientes.
4. La infección por SARS-CoV-2 provocó el retraso o suspensión del tratamiento oncoespecífico en pacientes con CHC. Este es otro ejemplo en el que las comorbilidades tienen un rol clave en el proceso de toma de decisiones del tratamiento del CHC.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>.
- [2] Rungay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol* 2022;77:1598–606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>.
- [3] Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology* 2018;67:600–11. <https://doi.org/10.1002/HEP.29498>.
- [4] Rungay H, Ferlay J, de Martel C, Georges D, Ibrahim AS, Zheng R, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer* 2022;161:108–18. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2021.11.023>.
- [5] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:923–8. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2009.01.014>.
- [6] Sanduzzi-Zamparelli M, Mariño Z, Lens S, Sapena V, Iserte G, Pla A, et al. Liver cancer risk after HCV cure in patients with advanced liver disease without non-characterized nodules. *J Hepatol* 2022;76. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.023>.
- [7] Lockart I, Yeo MGH, Hajarizadeh B, Dore GJ, Danta M, Abe K, et al. HCC incidence after hepatitis C cure among patients with advanced fibrosis or cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2022;76:139. <https://doi.org/10.1002/HEP.32341>.
- [8] Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology* 2019;157:1264-1278.e4. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.07.033>.
- [9] Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005.e1. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2017.06.012>.
- [10] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
- [11] Chuang SC, Vecchia C La, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk

factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett* 2009;286:9–14.

<https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2008.10.040>.

- [12] Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:283-292.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.002>.
- [13] Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:95–103. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2019.09.007>.
- [14] Mundt KA, Dell LD, Crawford L, Gallagher AE. Original Article: Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013. *Occup Environ Med* 2017;74:709. <https://doi.org/10.1136/OEMED-2016-104051>.
- [15] Md, Yuji Ito, Md MK, Nakashima T, Mori T. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of thorotrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and hepatic angiosarcoma. *Cancer* 1988;62:1153–62. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880915\)62:6<1153::AID-CNCR2820620619>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880915)62:6<1153::AID-CNCR2820620619>3.0.CO;2-I).
- [16] Barouki R, Samson M, Blanc EB, Colombo M, Zucman-Rossi J, Lazaridis KN, et al. The exposome and liver disease - how environmental factors affect liver health. *J Hepatol* 2023;79:492–505. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2023.02.034>.
- [17] Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:696–703. <https://doi.org/10.1111/APT.14937>.
- [18] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2022;400:1345–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4).
- [19] Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology* 2015;62:737–50. <https://doi.org/10.1002/HEP.27743>.
- [20] Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.11.312>.
- [21] Rinella ME, Lazarus J V., Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*

2023;79:1542–56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.

- [22] Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–33. <https://doi.org/10.1002/HEP.29466>.
- [23] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77:1335–47. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
- [24] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–37. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>.
- [25] Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc)* 2021;156:463.e1-463.e30. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2020.09.022>.
- [26] Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clínica (English Ed)* 2016;146:511.e1-511.e22. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2016.07.013>.
- [27] Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- [28] 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. *J Hepatol* 2001;35:421–30. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00130-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00130-1).
- [29] Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:iv238–55. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDY308>.
- [30] Vogel A, Martinelli E, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021;32:801–5. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.014>.
- [31] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358–80. <https://doi.org/10.1002/HEP.29086>.

- [32] Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681–93. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2021.11.018>.
- [33] Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294–300. <https://doi.org/10.1002/LT.20202>.
- [34] Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Liccioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology* 2016;63:839–49. <https://doi.org/10.1002/HEP.28339>.
- [35] Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018–22. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(96\)70070-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(96)70070-7).
- [36] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959–74. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2021.12.022>.
- [37] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526–36. <https://doi.org/10.1002/HEP.27431>.
- [38] Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: The issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis* 2014;34:444–55. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394143>.
- [39] Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology* 2021;74:2342–52. <https://doi.org/10.1002/HEP.31819>.
- [40] Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, Zhu AX, Krishnan S, Guha C, et al. NRG/RTOG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs. stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC). https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_SUPPL.489.
- [41] Shanker MD, Moodaley P, Soon W, Liu HY, Lee YY, Pryor DI. Stereotactic ablative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of local

- control, survival and toxicity outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2021;65:956–68. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13309>.
- [42] Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12:28–51. <https://doi.org/10.1016/J.PRRO.2021.09.004>.
- [43] Cillo U, Vitale A, Dupuis D, Corso S, Neri D, D’Amico F, et al. Laparoscopic Ablation of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Unsuitable for Liver Resection or Percutaneous Treatment: A Cohort Study. *PLoS One* 2013;8:1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057249>.
- [44] Cillo U, Noaro G, Vitale A, Neri D, D’Amico F, Gringeri E, et al. Laparoscopic microwave ablation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study. *HPB* 2014;16:979–86. <https://doi.org/10.1111/hpb.12264>.
- [45] Tanaka S, Shimada M, Shirabe K, Taketomi A, Maehara SI, Tsujita E, et al. Surgical radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma: An endoscopic or open approach. *Hepatogastroenterology* 2009;56:1169–73.
- [46] Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, et al. Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). *Liver Cancer* 2022;11:209–18. <https://doi.org/10.1159/000521665>.
- [47] Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017;104:1775–84. <https://doi.org/10.1002/BJS.10677>.
- [48] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Ercolani G, Pinna AD. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:4106–18. <https://doi.org/10.3748/WJG.V19.I26.4106>.
- [49] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:300–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.009>.
- [50] Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Séror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol* 2018;68:783–97. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2017.10.004>.
- [51] Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur*

- Radiol 2011;21:2584–96. <https://doi.org/10.1007/S00330-011-2222-3>.
- [52] Yu Q, Liu C, Navuluri R, Ahmed O. Percutaneous microwave ablation versus radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Abdom Radiol (New York)* 2021;46:4467–75. <https://doi.org/10.1007/S00261-021-03080-1>.
- [53] Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: A long-term cohort study. *Hepatology* 2011;53:136–47. <https://doi.org/10.1002/hep.23965>.
- [54] N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475–83. <https://doi.org/10.1002/hep.23181>.
- [55] Lencioni R, Llovet JM. Modified recist (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52–60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>.
- [56] Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, De Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: Are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009;115:616–23. <https://doi.org/10.1002/cncr.24050>.
- [57] Kudo M, Ikeda M, Ueshima K, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the liver version 6 (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver 2021 revised version). *Hepatol Res* 2022;52:329–36. <https://doi.org/10.1111/HEPR.13746>.
- [58] Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352–60. <https://doi.org/10.1002/hep.20465>.
- [59] Cabibbo G, Maida M, Genco C, Alessi N, Peralta M, Butera G, et al. Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Treated by Percutaneous Radio-Frequency Ablation (RFA) Is Affected by Complete Radiological Response. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070016>.
- [60] Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, Aravinthan AD, Issachar A, Mironov O, et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol* 2019;70:866–73. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2018.12.027>.

- [61] Takigawa A, Sakamori R, Tahata Y, Yoshioka T, Yamada R, Kodama T, et al. Prediction Model for Intrahepatic Distant Recurrence After Radiofrequency Ablation for Primary Hepatocellular Carcinoma 2 cm or Smaller. *Dig Dis Sci* 2022;67:5704–11. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07455-2>.
- [62] Ryu T, Takami Y, Wada Y, Saitsu H. Operative Microwave Ablation for Hepatocellular Carcinoma Within 3 cm and 3 Nodules: Experience in 559 Patients. *J Gastrointest Surg* 2022;26:615–22. <https://doi.org/10.1007/S11605-021-05166-Z>.
- [63] Yang Y, Chen Y, Zhang X, Xin Y, Wang Y, Li X, et al. Predictors and patterns of recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma within up-to-seven criteria: A multicenter retrospective study. *Eur J Radiol* 2021;138:109623. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109623>.
- [64] Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-Year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569–77. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.425>.
- [65] Morimoto M, Numata K, Sugimori K, Shirato K, Kokawa A, Oka H, et al. Successful initial ablation therapy contributes to survival in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:1003–9. <https://doi.org/10.3748/WJG.V13.I7.1003>.
- [66] Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, Hidaka H, Tanaka Y, Takada J, et al. Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2747–53. <https://doi.org/10.1038/AJG.2009.414>.
- [67] Yang B, Zou J, Xia J, Ren Z, Gan Y, Wang Y, et al. Risk factors for recurrence of small hepatocellular carcinoma after long-term follow-up of percutaneous radiofrequency ablation. *Eur J Radiol* 2011;79:196–200. <https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2010.02.010>.
- [68] Yokoyama K, Anan A, Iwata K, Nishizawa S, Morihara D, Ueda S ichi, et al. Limitation of repeated radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma: proposal of a three (times) × 3 (years) index. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1044–50. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1746.2012.07134.X>.
- [69] Cho JY, Choi MS, Lee GS, Sohn W, Ahn J, Sinn DH, et al. Clinical significance and predictive factors of early massive recurrence after radiofrequency ablation in patients with a single small hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:477–86. <https://doi.org/10.3350/CMH.2016.0048>.
- [70] Zhang W, Luo E, Gan J, Song X, Bao Z, Zhang H, et al. Long-term survival of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation guided by ultrasound.

World J Surg Oncol 2017;15. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1189-1>.

- [71] Chen HY, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Chen CH, Yen YH, et al. Predicting outcomes for recurrent hepatocellular carcinoma within Milan criteria after complete radiofrequency ablation. *PLoS One* 2020;15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242113>.
- [72] Preel A, Hermida M, Allimant C, Assenat E, Guillot C, Gozzo C, et al. Uni-, bi-or trifocal hepatocellular carcinoma in western patients: Recurrence and survival after percutaneous thermal ablation. *Cancers (Basel)* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/cancers13112700>.
- [73] Yang Y, Chen Y, Ye F, Cao X, Xin Y, Wang Y, et al. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation: a multicenter study of risk factors, patterns, and survival. *Eur Radiol* 2021;31:3053–64. <https://doi.org/10.1007/S00330-020-07460-X>.
- [74] Han K, Kim JH, Kim GH, Kim JH, Kim SY, Park SH, et al. Radiofrequency ablation of subcapsular versus nonsubcapsular hepatocellular carcinomas ≤ 3 cm: analysis of long-term outcomes from two large-volume liver centers. *Eur Radiol* 2024;34:1578–86. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10165-6>.
- [75] Zytoon AA, Ishii H, Murakami K, El-kholy MR, Furuse J, El-dorry A, et al. Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:658–72. <https://doi.org/10.1093/JJCO/HYM086>.
- [76] Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97:1253–62. <https://doi.org/10.1002/CNCR.11168>.
- [77] Nguyen N, Rode A, Trillaud H, Aubé C, Manichon AF, Hocquelet A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2022;42:905–17. <https://doi.org/10.1111/LIV.15129>.
- [78] Hori T, Nagata K, Hasuike S, Onaga M, Motoda M, Moriuchi A, et al. Risk factors for the local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation. *J Gastroenterol* 2003;38:977–81. <https://doi.org/10.1007/S00535-003-1181-0>.
- [79] Kim Y sun, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006;59:432–41. <https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2006.03.007>.
- [80] Suwa K, Seki T, Aoi K, Yamashina M, Murata M, Yamashiki N, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a

propensity score analysis. *Abdom Radiol (New York)* 2021;46:3790–7.

<https://doi.org/10.1007/S00261-021-03008-9>.

- [81] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344–54.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9).
- [82] Sato M, Tateishi R, Moriyama M, Fukumoto T, Yamada T, Nakagomi R, et al. Machine Learning–Based Personalized Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Radiofrequency Ablation. *Gastro Hep Adv* 2022;1:29–37.
<https://doi.org/10.1016/J.GASTHA.2021.09.003>.
- [83] Ren Z, Xu J, Bai Y, Xu A, Cang S, Du C, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2–3 study. *Lancet Oncol* 2021;22:977–90.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7).
- [84] Serbanescu-Kele Apor de Zalán CMC, Ruiter SJS, van den Berg AP, Pennings JP, de Jong KP. Outcomes after primary and repeat thermal ablation of hepatocellular carcinoma with or without liver transplantation. *Eur Radiol* 2022;32:4168–76. <https://doi.org/10.1007/S00330-021-08515-3>.
- [85] Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:1835–47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8).
- [86] WHO. WHO Coronavirus WHO Coronavirus. Who Website 2023;1. <https://covid19.who.int/> (accessed December 11, 2023).
- [87] Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:574–81.
<https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2010.11.034>.
- [88] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display ‘sepsis-like’ immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42:195–201. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2004.10.019>.
- [89] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385–96.
<https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2014.08.010>.
- [90] Premkumar M, Devurgowda D, Dudha S, Maiwall R, Bihari C, Grover S, et al. A/H1N1/09

- Influenza is Associated With High Mortality in Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:162–70. <https://doi.org/10.1016/J.JCEH.2018.04.006>.
- [91] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310–24. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2014.01.024>.
- [92] Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:1063–71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.001>.
- [93] Kim D, Adeniji N, Latt N, Kumar S, Bloom PP, Aby ES, et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1469-1479.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.027>.
- [94] Pazgan-Simon M, Kucharska M, Górka-Dynysiewicz J, Simon K. Impact of SARS CoV-2 /COVID-19 infection on the course of advanced chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Reports* 2022;74:1306–14. <https://doi.org/10.1007/S43440-022-00434-4/TABLES/4>.
- [95] Muñoz-Martínez S, Sapena V, Forner A, Nault JCJ-C, Sapisochin G, Rimassa L, et al. Assessing the impact of COVID-19 on liver cancer management (CERO-19). *JHEP Reports* 2021;3:100260. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100260>.
- [96] Pomej K, Scheiner B, Hartl L, Balcar L, Meischl T, Mandorfer M, et al. COVID-19 pandemic: Impact on the management of patients with hepatocellular carcinoma at a tertiary care hospital. *PLoS One* 2021;16:e0256544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256544>.
- [97] Balakrishnan A, Lesurtel M, Siriwardena AK, Heinrich S, Serrablo A, Besselink MGH, et al. Delivery of hepato-pancreato-biliary surgery during the COVID-19 pandemic: an European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA) cross-sectional survey. *HPB* 2020;22:1128–34. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.05.012>.
- [98] Aghemo A, Masarone M, Montagnese S, Petta S, Ponziani FR, Russo FP. Assessing the impact of COVID-19 on the management of patients with liver diseases: A national survey by the Italian association for the study of the Liver. *Dig Liver Dis* 2020;52:937–41. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.07.008>.
- [99] Muñoz-Martínez S, Sapena V, García-Criado Á, Darnell A, Forner A, Belmonte E, et al. Risk of Treatment Failure and Death after Ablation in Hepatocellular Carcinoma Patients—A Multiparametric Prediction. *Cancers (Basel)* 2023;15:3269. <https://doi.org/10.3390/cancers15133269>.
- [100] Muñoz-Martínez S, Sapena V, Forner A, Bruix J, Sanduzzi-Zamparelli M, Ríos J, et al.

Outcome of liver cancer patients with SARS-CoV-2 infection: An International, Multicentre, Cohort Study. *Liver Int* 2022;42:1891–901. <https://doi.org/10.1111/liv.15320>.

- [101] Tao Q, Zeng Q, Liu W, Liu J, Jiang L, Tu X, et al. A novel prognostic nomogram for hepatocellular carcinoma after thermal ablation. *Am J Cancer Res* 2021;11:5126–40.
- [102] Li Y, Yuan S, Chen Y, Nie M, Li J, Chen G, et al. Evaluating relapse-free survival as an endpoint for overall survival in adjuvant immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2023;115:1085–91. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJAD125>.
- [103] Iavarone M, Sangiovanni A, Carrafiello G, Rossi G, Lampertico P. Management of hepatocellular carcinoma in the time of COVID-19. *Ann Oncol* 2020;31:1084–5. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.007>.
- [104] Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2021;74:567–77. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>.