



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPATICO EN
PACIENTES CON CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

TESIS DOCTORAL

José Luis Lucena de la Poza

Directores

Prof. Dr. Víctor Sánchez Turrión
Prof. Dr. Valentín Cuervas-Mons Martínez

2017

A Inma,

este trabajo va dedicado sobre todo y por encima de todos a ti. Nunca tendré palabras suficientes para darte las gracias por creer en mí, en nosotros, en nuestra familia, por ser la que siempre está a mi lado, renunciando a tantas cosas importantes... y nunca tendré palabras suficientes para pedirte perdón por tantas y tantas horas de soledad, incluso estando cerca de mi... Este trabajo es más tuyo que mío ya que han sido tus horas, tus momentos, tu desánimo y tu alegría los que han dejado que esta tesis vea la luz....

A Paula y a Jaime

porque habéis llenado nuestra vida de historias maravillosas. Ahora que vais a volar solos me doy cuenta que habéis crecido demasiado rápido y que seguro que me he perdido grandes momentos. Lo siento.. Gracias hijos, sois lo mejor que nos ha pasado en la vida....

A mis padres

sois el comienzo de todo esto, con vuestro ejemplo, he ido forjando mi camino y ahora sé los que significan las noches sin dormir y las angustias por la familia. Gracias por todos los sacrificios y renunciaciones para que haya podido llegar a este momento.....

No tengo ninguna duda que mi primer agradecimiento es para los Directores de esta Tesis. Tanto el Dr. Sánchez Turrión como el Dr. Cuervas-Mons han creído en mi, más que yo mismo y me lo han demostrado a diario. Muchas gracias, de corazón, no ya por ser los Directores de este trabajo, que también, sino por ser luz en los días grises, por ser apoyo en tantas caídas y por vuestra paciencia, que ha sido mucha, en todos estos años.

Gracias a mis compañeros y amigos del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, a todos y a cada uno de ellos, a los que están y a los que marcharon, con especial recuerdo al Dr. Colás Vicente, por su ejemplo, por su entrega, por su amistad y por su confianza en el sentido más amplio de la palabra, Gracias, Antonio.

Nada de esto hubiera sido posible sin mis amigos, además de compañeros, de la Unidad HBP. Faltan palabras para agradecer lo que me han enseñado, no sólo en el quirófano, en donde cada reto con ellos se convierte en un lujo y un privilegio, sino fuera de él. Tanto avatares han forjado una amistad mas allá del hospital. Gracias Manolo, gracias Luis..yo aun me siento ese barbilampiño que volaba con vosotros buscando una esperanza en forma de hígado ...Gracias, a vosotros, y a Félix por enseñarme lo que es ser comprometido con lo crees. y a Lola, por hacer tan fáciles esas angustiosas horas de quirófano ,,que espero sean muchas.

A mi pequeña pero gran familia que sois vosotros, Isa y Mariano, nunca un despacho tan pequeño ha sido una casa tan grande. Gracias por estar ahí, porque la vida siempre es más fácil con vosotros. Javier, tu eres el ejemplo de lo orgulloso que puede sentirse un padre...o un tutor cuando ve como has crecido como persona, como cirujano y como padre...Gracias por formar parte de mi vida.

Y por supuesto a todos y cada uno de los residentes a los que he tenido el privilegio de ser su tutor. Habéis sido, y seréis, el motor de mi vida en el Hospital. Creer en vosotros es creer en nosotros mismos. No hay nada comparable a vuestra fuerza y sois el reto nuestro de cada día y, es apasionante saber, que os lleváis una parte de mi cuando salís por las puertas del Hospital como grandes cirujanos. Gracias, muchas gracias.

1. Resumen	13
1.1. Introducción	14
1.2. Materiales y métodos	14
1.3. Resultados	15
1.4. Conclusiones	16
1.5. Palabras clave	17
2. Introducción	18
2.1. Epidemiología. variabilidad geográfica, edad y sexo	19
2.2. Factores de riesgo	22
2.2.1. Virus de la hepatitis B (VHB)	24
2.2.2. Virus de la hepatitis C (VHC)	26
2.2.3. Coinfección VHB-VHC. Coinfección VHB-Delta	28
2.2.4. Coinfección por VIH	29
2.2.5. Aflatoxina	30
2.2.6. Alcohol	31
2.2.7. Enfermedad hepática grasa no alcohólica	32
2.2.8. Tabaco	33
2.2.9. Café, té y otros alimentos	34
2.2.10. Hemocromatosis	35
2.2.11. Hepatitis autoinmune	36
2.2.12. Cirrosis biliar primaria (CBP)	36
2.2.13. Déficit de α -1-antitripsina	37
2.2.14. Tirosinemia	37
2.2.15. Porfiria cutánea tarda (PCT)	38
2.2.16. Otros factores de riesgo	38
2.3. Prevención	40
2.4. Diagnóstico	41
2.4.1. Métodos de vigilancia y cribado	41
2.4.2. Diagnóstico del carcinoma hepatocelular	45
2.4.2.1. Diagnóstico serológico	45
2.4.2.2. Diagnóstico radiológico	46

2.4.2.3. Diagnóstico patológico.....	48
2.4.2.4. Diagnóstico molecular.....	49
2.5. Evaluación de la extensión tumoral y función hepática	51
2.6. Sistemas de estadificación.....	55
2.7. Tratamiento.....	60
2.7.1. Resección quirúrgica.....	61
2.7.2. Trasplante hepático.....	63
2.7.3. Otros tratamientos.....	70
3. Hipótesis.....	73
4. Objetivos.....	75
5. Materiales y métodos.....	77
5.1. Diseño del estudio.....	78
5.2. Población.....	78
5.3. Criterios de inclusión.....	78
5.4. Definición de las variables analizadas en el estudio.....	78
5.5. Diseño estadístico del estudio.....	86
6. Resultados.....	88
6.1. Población estudiada.....	89
6.2. Diagnóstico del CHC.....	92
6.3. Tratamiento del CHC en lista de espera.....	93
6.4. Tiempo en lista de espera.....	94
6.5. Trasplante hepático.....	94
6.6 Anatomía patológica.....	95
6.7. Inmunosupresión.....	101
6.8. Evolución y seguimiento.....	101
6.9. Estudio de la supervivencia	112
7. Discusión.....	121

8. Conclusiones.....	143
9. Bibliografía.....	145

AASLD	American Association for the study of the liver
ICN	Anticalcineurínico
AFP	Alfa-fetoproteína
AFP-L3	Alfa-fetoproteína glucosilada, fracción L3
CHC	Carcinoma hepatocelular
DE	Desviación estándar
ECO	ECO
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELTR	Registro Europeo de trasplante hepático
Et al	Y colaboradores
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
imTOR	Inhibidor de mammalian target of rapamycin
MELD	Model for End-stage Liver Disease
NAFLD	Enfermedad hepática grasa no alcohólica (Nonalcoholic fatty liver disease)
QETA	Quimioembolización transarterial
RETH	Registro Español de Trasplante Hepático
RF	Radiofrecuencia
RM	Resonancia magnética
SG	Supervivencia global
SHR	Subhazard ratio
TC	Tomografía axial computerizada
TIPS	Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
TNM	American Joint Committee on Cancer's tumor-node-metastasis model

UCSF	Universidad de California San Francisco
UNOS	United Network for Organ Sharing
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis delta
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 1. Incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis hepática

Tabla 2. Recomendaciones para la vigilancia de CHC

Tabla 3: Clasificación de Child-Turcotte-Pugh

Tabla 4: Impacto del tratamiento en el pronóstico, de acuerdo con el estadio BCLC

Tabla 5. Etiología de la cirrosis hepática.

Tabla 6 Clasificación de los pacientes según Child-Pugh y puntuación MELD a su inclusión en lista de espera de trasplante y en el momento del trasplante.

Tabla 7. Diagnóstico radiológico CHC

Tabla 8. Tipo de tratamiento del CHC en lista de espera

Tabla 9. Características técnicas del trasplante hepático

Tabla 10 . complicaciones postoperatorias

Tabla 11. Criterios histológicos de alto riesgo de recidiva del CHC de los CHC, de acuerdo al cumplimiento de los criterios de Milán y UCSF en el análisis del explante.

Tabla 12. Diferenciación tumoral, TNM y estadio tumoral (TNM 7ª edición)

Tabla 13. Evolución a lo largo del tiempo del porcentaje de pacientes que cumplen los criterios de Milán en el explante.

Tabla 14. Causas del no cumplimiento de los criterios de Milán y UCSF.

Tabla 15. Diferencias entre cumplimiento de Milán radiológico y anatómopatológico.

Tabla 16 Correlación sobre tamaño y número de nódulos entre pruebas diagnósticas radiológicas antes del trasplante y los resultados en el explante

Tabla 17. Recidiva de hepatocarcinoma

Tabla 18: Factores de riesgo de recidiva: demografía y epidemiología

Tabla 19. Etiología de la cirrosis y recidiva tumoral

Tabla 20. Factores de riesgo de recidiva: Alfafetoproteína

Tabla 21. Factores de riesgo de recidiva. N° de nódulos

Tabla 22. Factores de riesgo de recidiva. Tamaño nódulo principal.

Tabla 23. Factores de riesgo de recidiva. Tratamiento en lista de espera.

Tabla 24. Factores de riesgo de recidiva. Criterios de Milán.

Tabla 25. Factores de riesgo de recidiva. Morbilidad postoperatoria

Tabla 26. Factores de riesgo de recidiva: Anatomía patológica

Tabla 27. Causas tratamiento con imTOR

Tabla 28. Pacientes con factores de riesgo de recidiva y tratamiento inmunosupresor

Tabla 29. Situación de los pacientes con factores de riesgo de recidiva y tratamiento inmunosupresor

Tabla 30. Factores de riesgo de recidiva : Tacrólimus

Tabla 31. Análisis multivariante de los factores asociados a la recidiva tumoral

Tabla 32. Factores de riesgo de supervivencia global: Demografía y epidemiología

Tabla 33. Factores de riesgo de supervivencia AFP

Tabla 34. Factores de riesgo de supervivencia global: Pruebas radiológicas

Tabla 35. Factores de riesgo de supervivencia global: Tratamiento en lista de espera

Tabla 36. Factores de riesgo de supervivencia global: Cumplimiento de criterios de Milán.

Tabla 37. Factores de riesgo de supervivencia global Morbilidad

Tabla 38. Factores de riesgo de supervivencia global: Anatomía patológica

Tabla 39. Supervivencia global y recidiva tumoral

Tabla 40. Análisis multivariante de los factores asociados a la supervivencia global

Figura 1. Patogénesis del CHC sobre el hígado grasos no alcohólico.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico para el estudio de un nódulo hepático detectado en una ECO abdominal.

Figura 3. Sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

Figura 4. Indicaciones de trasplante hepático. Datos del RETH (1984-2015).

Figura 5. Concepto de metroticket. <http://www.CHC-olt-metroticket.org> .

Figura 6. Diagrama de flujo de los pacientes estudiados.

Figura 7. Evolución temporal de trasplante hepático por CHC sobre cirrosis a lo largo de tres períodos de tiempo.

Figura 8. Cumplimiento de criterios de Milán en 135 pacientes con diagnóstico radiológico de CHC.

Figura 9. CHC incidentales.

Figura 10. Criterios de Milán y UCSF en el explante.

Figura 11. Correlación entre pruebas diagnósticas radiológicas y explante.

Figura 12. Causas de muerte en los pacientes cirróticos con CHC que han recibido un trasplante hepático.

Figura 13. Localización de la recidiva del CHC .

Figura 14 Incidencia acumulada de recidiva desde el trasplante.

Figura 15. Curva de Kaplan Meier. Supervivencia global..

Figura 16. Supervivencia según cumplimiento de los criterios de Milán.

Figura17. Supervivencia en pacientes con CHC incidental.

Figura 18. Supervivencia según presencia de recidiva del CHC.

Figura 19. Supervivencia global en los pacientes con riesgo de recidiva tumoral en relación al tratamiento inmunosupresor recibido.

1. Resumen

1.1 Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más común y la segunda causa de muerte por neoplasia. Su incidencia aumenta de forma progresiva a nivel mundial. El 80%-90% de los pacientes con CHC presentan cirrosis hepática causada en la mayoría de los casos por VHB, VHC o por la ingesta de alcohol. El mejor tratamiento para pacientes cirróticos con CHC, en términos de supervivencia y recidiva del tumor, es el trasplante hepático ya que trata tanto la hepatopatía de base como el CHC.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar las características del CHC y el resultado del trasplante hepático en pacientes cirróticos con CHC a lo largo de 3 décadas, así como, estudiar la tasa de recidiva tumoral, los factores de riesgo asociados a la misma y la supervivencia global de nuestra serie.

1.2. Materiales y métodos

Planteamos un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal de los resultados del trasplante hepático en los pacientes que presentan un CHC sobre cirrosis hepática. Los criterios de inclusión fueron pacientes cirróticos de cualquier etiología con CHC en la pieza de explante. El seguimiento mínimo de los pacientes fue de 2 años.

Incluimos en nuestro análisis variables en relación con los datos epidemiológicos (edad, sexo, etiología de la cirrosis), funcionales (Child-Turcotte-Pugh y MELD), de diagnóstico (AFP, ECO, TC, RM, arteriografía lipiodol, criterios de Milán y criterios UCSF), variables en relación con el tratamiento en lista de espera, con el trasplante hepático, con la inmunosupresión postrasplante, con las complicaciones postoperatorias. También fueron recogidas variables en relación con el resultado anatomopatológico del hígado explantado (tamaño y número de tumores, invasión capsular, invasión micro y macrovascular, afectación linfática, satelitosis, necrosis tumoral), y cumplimientos de los criterios de Milán. Finalmente se estudiaron variables en relación con la situación de los pacientes tras el trasplante y con la recidiva tumoral.

Realizamos el análisis descriptivo de las variables de trabajo indicadas más arriba, el análisis de la supervivencia global y la recidiva tumoral tras el

trasplante hepático, así como, un análisis de los factores de riesgo de recidiva tumoral que condicionan la supervivencia global de los pacientes cirróticos trasplantados con CHC.

Para tal fin hemos elaborado una base de datos específica con el paquete informático Access v2010.

1.3.Resultados

Entre Marzo de 1986 y Diciembre de 2014, un total de 712 pacientes han recibido un primer trasplante hepático. En este período de estudio se realizó trasplante hepático en 160 pacientes con CHC sobre cirrosis. El 84,3% (135 pacientes) fueron diagnosticados de CHC antes del trasplante, en 15,7% (25 pacientes) el CHC se diagnosticó en el estudio del explante. Hubo 4 pacientes en los que no se halló viabilidad tumoral en el explante. La evolución temporal en tres periodos de tiempo diferentes (1986-1997, 1998-2007 y 2008-2014) evidenció un aumento en la proporción de pacientes trasplantados con CHC sobre hígado cirrótico (6,7%, 27,5% y 40,9%, respectivamente).

El 84,4% de los pacientes fueron hombres con una edad media de 55,3 años, siendo la etiología de la cirrosis más frecuente el VHC (64.37%), seguida del alcohol (21.25%) y el VHB (8.75%). La mayoría de los pacientes se han trasplantado en un estadio B o C de Child Pugh y la puntuación media de MELD fue de 14 ± 5 .

La mediana de los niveles de AFP fue 13,3 ng/ml En el 44,7% de los pacientes, los niveles de AFP estuvieron en un rango de 10-200 ng/ml. Hubo una correlación positiva entre las pruebas radiológicas antes del trasplante con los resultados anatomopatológicos hasta en el 70% de los casos. El 89,6% (121 pacientes) cumplían los criterios de Milán, desde el punto de de vista radiológico.

Se realizó tratamiento del tumor en lista de espera, mayoritariamente con RF, empleándose con menos frecuencia QETA e inyección percutánea de alcohol.

En el estudio de la pieza de explante, la media de nódulos encontrados fue $1,9\pm 1,7$,con un tamaño medio de $3,1\pm 1,90$ cm. En 27 pacientes (16,8%) se evidenció invasión microvascular. Dos de estos pacientes tuvieron, además, invasión macrovascular. Hubo 19 casos de afectación capsular (11,8%). No se

encontró satelitosis en las piezas estudiadas. La mayoría de los tumores estaban bien diferenciados (76,5%), siendo el estadio I el más frecuente (46,7%). De acuerdo a los hallazgos definitivos en el explante, 99 pacientes (63,5%) cumplían los criterios de Milán, 19 pacientes (12,2%) cumplían los criterios de la Universidad de California San Francisco y 38 pacientes (24,3%) excedían ambos criterios.

El tratamiento inmunosupresor incluyó ICN (ciclosporina o tacrólimus), micofenolato, baxilisimab y ocasionalmente esteroides. 32 pacientes recibieron imTOR . En doce de estos pacientes el tratamiento se indicó por tener tumores con factores de riesgo de recidiva

Hubo un 11.8% de recidiva global del CHC. La incidencia de recidiva fue del 3,4%, del 6,7% y del 13% al primero, segundo y quinto año, respectivamente. Tras el análisis univariante, los factores de riesgo asociados a recidiva, con significación estadística, fueron: cirrosis alcohólica, AFP >200ng/ml, presencia de >3 nódulos en la RM, tamaño del tumor >5 cm, con afectación capsular, ganglionar o invasión vascular en el explante. En el análisis multivariante, tuvieron significación estadística, AFP >200ng/ml (SHR 15,276 IC95% 1,817-128,389 y $p < 0,05$) y tamaño del tumor >5 cm (SHR 4,449 IC95% 1,151-17,193 y $p < 0,05$).

Al finalizar el estudio, 90 pacientes seguían vivos (56,2%), y fallecieron 59 (36,87%) La supervivencia global del paciente fue del 83%, 72,6% y 67,3% al primer, tercer y quinto año respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 14 años. En el análisis multivariante, los factores asociados de forma significativa, a supervivencia fueron el tiempo en lista de espera (HR 1,057 IC95%1,022-1,094 y $p < 0,001$) y la recidiva tumoral (HR 3,358 IC95% 1,769-6,373 y $p < 0,001$).

1.4.Conclusiones

De acuerdo a los resultados expuesto, observamos un aumento porcentual en el número de trasplantes hepáticos por CHC sobre cirrosis a lo largo de las 3 últimas décadas. Por otra parte, las pruebas de imagen estaban incorrectamente en el 30% de los casos, observándose una mejor correlación entre el diagnóstico radiológico preoperatorio y los hallazgos en la pieza de

explante, en las últimas décadas. La tasa de recidiva tumoral fue del 11,8%, siendo los niveles de AFP >200 ng/ml y el tamaño del tumor >5 cm, en el explante, los factores de riesgo asociados a recidiva del CHC. Los factores de riesgo asociados a la supervivencia fueron el tiempo en lista de espera y la recidiva de CHC. Igualmente observamos que el empleo de imTOR, en pacientes con factores de riesgo de recidiva, se asocia a una tendencia, de mejor supervivencia global, frente a quienes no lo recibieron, aunque sin alcanzar significación estadística.

1.5. Palabras clave

Cirrosis. Carcinoma hepatocelular. Trasplante hepático. Criterios de Milán. Recidiva. Supervivencia

2. Introducción

El 1 de Marzo de 1963, Thomas Starzl realizó el primer trasplante de hígado en humanos, en el Hospital de Veteranos de Denver (Colorado, USA). El receptor fue un niño de tres años con atresia de vías biliares. El hígado donante procedía de otro niño que falleció durante una operación a corazón abierto. Tras varias horas de cirugía, las enormes adherencias de cirugías previas y la coagulopatía, se produjo el fallecimiento en quirófano.

La relación entre el trasplante hepático y el hepatocarcinoma está presente desde sus inicios. El 5 de Mayo de 1963 se realiza el segundo trasplante hepático, por el mismo equipo. En esta ocasión, el receptor fue un varón de 48 años, portador de un carcinoma hepatocelular (CHC) sobre hígado cirrótico. Este paciente había sido intervenido, sin éxito, 8 días antes, hallándose un tumor hepático con satelitosis afectando a cuatro segmentos anatómicos e infiltrando el hemidiafragma derecho. El donante, de 55 años falleció por un astrocitoma de larga evolución. El trasplante se realizó en dos etapas separadas. La operación de la primera etapa consistió en la preparación para la hepatectomía del receptor con disección y esqueletización de aquellas estructuras que posteriormente se anastomosarían al homoinjerto. Al final de esta etapa, el hígado quedó unido sólo por los tres componentes de la tríada portal y la vena cava inferior y la vena cava inferior suprahepática, además se realizó esplenectomía profiláctica. Tras el fallecimiento del donante, se completaría el trasplante con el implante del nuevo hígado. El paciente fue tratado con azatioprina y prednisona el día previo al trasplante, continuándose con azatioprina, mitomicina C y azaraserina. El procedimiento fue un éxito a pesar de que el paciente falleció a los veintidós días del postoperatorio por una embolia pulmonar, encontrando en el hígado trasplantado una estructura normal (1).

2.1 Epidemiología. variabilidad geográfica, edad y sexo

El carcinoma hepatocelular es, globalmente, el sexto cáncer más común y la segunda causa de muerte por neoplasia, después del cáncer de pulmón (2).

La incidencia global del CHC es de 0,5-1 millón de casos nuevos al año (5.6%) siendo el CHC uno de los tumores malignos más frecuentes en las regiones menos desarrolladas. De hecho, el 83% de los 782.000 nuevos casos estimados en 2012, el 83% se produjeron en estas regiones (50% sólo en China).

En 2012, fallecieron globalmente, mas de 745.000 pacientes por causa del CHC, lo que supone el 9.1% de las causas de muerte por cáncer, solo superado por el cáncer de pulmón (19.4%) (3).

Desde el punto de vista de la distribución geográfica y de acuerdo con las estimaciones de GLOBOCAN (4) para las tasas de incidencia de cáncer de hígado, podemos distinguir áreas de muy alta, moderadamente alta, e intermedia incidencia (Figura 1). Las áreas donde la incidencia de cáncer de hígado es muy alta (> 20 casos por 100.000) incluye a China, Japón, África subsahariana y oriental, moderadamente alta (11-20 casos por 100.000 habitantes masculinos) en Asia sudoriental, Oeste de África, Sur de Europa. En el Sur de África, Norteamérica y gran parte de Europa, incluida España, la incidencia es intermedia (5-10 casos por 100.000). En América Central y Sur, Norte de Africa, Australia, Norte de Europa y en el Sur de Asia Central la incidencia de cáncer de hígado está en niveles bajos (< 5 por 100.000) (4).

En cuanto a la distribución por sexo y edad, el hepatocarcinoma es más común en hombres que en mujeres con un ratio de 2.4. Este ratio es mayor en aéreas de gran riesgo de hepatocarcinoma. Es el quinto cáncer más frecuente en los hombres (554.000 casos, 7,5% del total) y el noveno en las mujeres (228.000 casos, 3,4%). En los hombres, las regiones de alta Incidencia son Asia oriental y sudoriental, la intermedia, el sur de Europa y América del Norte, mientras que la incidencia más baja se observa en el norte de Europa y en el sur de Asia central. En las mujeres, las tasas son generalmente mucho más bajas globalmente, predominando en Asia oriental y África occidental. Dado el mal pronóstico del cáncer de hígado los patrones geográficos de incidencia y mortalidad son bastante similares (3).

En la mayoría de los países, el CHC representa el 70-85% de los tumores primarios de hígado y se espera que aumente en los próximos años (5). No obstante, en los últimos años hemos asistido a ciertos cambios epidemiológicos en diversas áreas (6). Así, en países donde la infección crónica por el VHB es la principal causa de CHC, como Taiwán, la incidencia ha descendido debido a la vacunación universal contra el VHB (7). En Canadá (8) y en Estados Unidos el CHC es el único cáncer para el cual la mortalidad está aumentando debido a la alta prevalencia de la hepatitis C crónica, la inmigración de las zonas donde la hepatitis B y la hepatitis C son comunes y la epidemia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. En el caso de EEUU la incidencia de carcinoma hepatocelular aumentó en un 4,5% entre 2000 y 2009. Entre el año 2010 y el 2012 hubo cierta ralentización aunque la tasa en hombre supuso un incremento mayor que en mujeres (3.7% y 2.7% respectivamente) y se apreció un aumento en el grupo de edad entre 55 y 59 años. Para 2012, las tasas en los hispanos superaron a las de los asiáticos manteniéndose la supervivencia a 5 años por debajo del 12%. (9, 10, 11)

Bosetti et al en 2008 (9) publicaron un importante trabajo que describe la situación del hepatocarcinoma en Europa. Así, se constata que en Austria, Alemania, Suiza y otros países occidentales aumentó la mortalidad general masculina por CHC, mientras que disminuyó significativamente en los últimos años en países como Francia e Italia, que experimentaron grandes tendencias ascendentes hasta mediados de los años noventa. A principios del 2000, las tasas más elevadas de CHC en los hombres fueron en Francia (6,8/100.000), Italia (6.7) y Suiza (5.9), mientras que las más bajas fueron en Noruega (1,0), Irlanda (0,8) y Suecia (0,7). En las mujeres, se observó un ligero aumento en la mortalidad general por CHC: fueron más altas en Italia (1,9/100.000), Suiza (1.8) y España (1.5) y menor en Grecia, Irlanda y Suecia (0.3).

En el caso de España, que es un país de incidencia intermedia, se diagnostican de 6-8 casos/100.000 habitantes cada año, lo que supone 2.400-3.600 nuevos casos al año (10). El VHC constituye en el momento actual el principal factor de

riesgo asociado a la aparición de CHC, y aunque los datos son heterogéneos existen evidencias de que la incidencia de CHC ha aumentado en los últimos años, como se ha indicado anteriormente (11). En 2003, en un estudio realizado en la Comunidad Valenciana, la incidencia se sitúa en 8,24 casos por 100.000 habitantes y año (12). En 2010, con datos recogidos entre el 1 de octubre de 2008 y el 31 de enero de 2009, sesenta y dos centros de referencia registraron las características demográficas, clínicas y tumorales, la primera opción de tratamiento y los criterios de selección para el trasplante hepático de los CHC diagnosticados durante ese periodo de tiempo (13). En el estudio de Navarra de 2016 se observó que la incidencia estandarizada por edad (por 100.000 habitantes) fue de 7,8 en varones y de 2,2 en mujeres, con una edad media de 67 años, desarrollándose generalmente sobre una cirrosis siendo la causa más frecuente el consumo de alcohol, diagnosticándose con más frecuencia en estadios iniciales, fuera de cribado (14).

2.2 Factores de riesgo

Todos los pacientes con enfermedad hepática crónica, independientemente de su etiología, tienen un riesgo aumentado de desarrollar CHC, lo que da lugar a una incidencia anual del tumor del 3-7% para los pacientes con cirrosis y del 1% para aquéllos con hepatitis crónica sin fibrosis significativa (18, 19)

El 80%-90% de los pacientes con CHC previamente presentan cirrosis hepática, causada en la mayoría de los casos por VHB, VHC o por la ingesta de alcohol. En estos pacientes la incidencia anual oscila entre 2-8%. Los principales factores de riesgo, por tanto, incluyen VHB, VHC, aflatoxina y posiblemente obesidad y diabetes. En conjunto, el VHB y el VHC representan el 80-90% de todos los CHC en todo el mundo. El VHB sigue siendo el principal factor de riesgo del CHC en todo el mundo, aunque su importancia disminuirá muy probablemente durante las próximas décadas debido al uso generalizado de la vacuna contra el VHB en los recién nacidos. El VHC ha sido la causa dominante de CHC en Norteamérica, algunos países occidentales y Japón. Se desconoce si el alcohol actúa como un carcinógeno o como cofactor en

presencia de infección por el VHB y/o VHC. Hay datos apuntan a un posible sinergismo entre el alcohol y estos virus (15)

El estadio de la cirrosis también parece ser un factor de riesgo independiente en sí mismo. En un estudio de cohorte italiano, aquellos pacientes con Child-Pugh B o C tuvieron tres veces más riesgo de CHC en comparación con aquellos en estadio A (16)

Con datos de 2009, se expone en la tabla 1 la incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis hepática en función de la enfermedad subyacente, de acuerdo a los datos expuestos en el trabajo de Treufel et al (17)

Tabla 1. Incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis hepática

Enfermedad subyacente	Incidencia anual
Hepatitis crónica VHB	1-15%
Hepatitis crónica VHC	1-8%
Hepatopatía alcohólica	1%
Hemocromatosis	2-6%
Cirrosis biliar primaria	2%
Hepatitis autoinmune	<0,2%

El mecanismo por el que la cirrosis actúa como factor predisponente del CHC no se conoce con seguridad, pero se supone que en ello participa la secuencia de lesión-necrosis-inflamación-regeneración. Es bien sabido que en el curso de todas las mitosis se producen defectos en el ADN. Sin embargo, estos defectos carecen de trascendencia biológica porque la célula dispone de medios para reconocerlos y repararlos. La proteína p53 juega un papel esencial ya que une al ADN y reconoce la presencia de alteraciones en su secuencia. Cuando esto ocurre, la p53 detiene la mitosis en la fase G1 hasta que ese defecto es corregido. Si ello no se consigue porque la lesión del ADN es grave, entonces la p53 pone en marcha mecanismos que provocan la muerte celular por apoptosis. Cuando la proteína p53 falta o es anormal o el ciclo celular se encuentra activado por otros factores, el ciclo celular puede concluirse a pesar de que las lesiones en el ADN no se hayan reparado. Cuando esto ocurre, las nuevas células transmiten a su descendencia esos defectos. La persistencia de la falta de control por parte de la p53 determina que las nuevas células siguen

sumando errores en el ADN que conducen al cáncer hepático. Además de la p53, otros factores contribuyen a la inhibición del ciclo celular y de la proliferación hepatocelular, entre ellos figuran las proteínas Rb y p16INK4A. En los CHC se encuentran con mucha frecuencia mutaciones en los genes de estas proteínas supresoras, lo que justifica que se produzca una proliferación celular incontrolada. En la cirrosis hepática activa, se liberan factores de crecimiento (IGF-II, HGF, TGF α , IRS-I) que pueden superar los efectos frenadores de las proteínas inhibidoras (18)

2.2.1. Virus de la hepatitis B (VHB)

Según la OMS, se estima que alrededor de 350 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el VHB. La infección crónica por VHB representa aproximadamente el 50% de los casos (4). Todo ello ha contribuido a que el VHB sea el agente etiológico, no solo más frecuentemente, sino también el mejor investigado en su relación con el desarrollo del CHC. Esta asociación ya fue descrita en 1978 por Chen y cols en la población de Taiwan (19)

A la infección crónica por el virus B, se le atribuye cierto poder oncogénico. Este hecho explica la enorme variación regional. La alta incidencia de CHC en zonas endémicas en virus B, como Asia oriental y África subsahariana el riesgo relativo de desarrollar un CHC es mucho más alto en los portadores crónicos de HbsAg positivo y aún mayor en los portadores HbeAg positivo de forma concomitante (20)

En Corea del Sur alrededor del 70% de los casos de CHC se atribuyen al VHB en comparación con sólo el 15% en Japón. De la misma forma en Europa y Estados Unidos también varían, con estimaciones de una seroprevalencia de HBsAg del 3% en Suecia, 9% en Estados Unidos, 19% en Italia y 55% en Grecia.

El CHC asociado con VHB se diagnostica después de 25-30 años de infección. Se ha estimado que el riesgo de vida de CHC para una persona con una infección crónica por VHB se encuentra entre el 10% y el 25%. En dos

metaanálisis de casos y controles transversales, el riesgo relativo de CHC de por vida entre los individuos infectados por el VHB se estimó en 15,6 y 20,4, respectivamente (6)

Aunque el VHB es una causa de CHC en ausencia de cirrosis, la gran mayoría se desarrolla sobre hígado cirrótico. Varios metaanálisis han demostrado que el riesgo de CHC es 15-20 veces mayor entre los individuos infectados por el VHB en comparación con la población no infectada. Una revisión sistemática de la historia natural del VHB en Asia evidenció que la tasa de incidencia anual de CHC fue de 0,2% en portadores inactivos, 0,6% con infección crónica por el VHB sin cirrosis y 3,7% en pacientes con cirrosis compensada.

Existen varios factores que aumentan el riesgo de CHC entre los portadores del VHB, incluyendo demográficos (sexo masculino, edad avanzada, ascendencia asiática o africana) virales (21), genotipo, mayor duración de la infección, coinfección con VHC, VIH o HDV, clínicos (cirrosis) y factores ambientales o de estilo de vida (exposición a aflatoxina, tabaco). Por el contrario el tratamiento del VHB con interferón o análogos de los nucleótidos reduce el riesgo de forma significativa.

En las zonas endémicas, el VHB se adquiere principalmente por transmisión vertical y perinatal y más del 90% de estos casos se convierten en portadores crónicos. Por el contrario en las áreas de baja prevalencia como los países occidentales, por lo general se adquiere en la edad adulta por transmisión horizontal (por vía sexual y parenteral) y más del 90% de infecciones agudas se resuelven espontáneamente.

En los estudios asiáticos, el genotipo C se asocia con una enfermedad hepática más grave, cirrosis y desarrollo de CHC, en comparación con el genotipo B, mientras que en Europa occidental y América del Norte, el genotipo D está más asociado con una mayor incidencia de CHC que el genotipo A, así como con el desarrollo de CHC en portadores jóvenes sin cirrosis.

El estudio de riesgo de elevación de carga viral y enfermedad hepática asociada cáncer-hepatitis B (REVEAL-HBV), mostró que el riesgo de CHC en los participantes infectados con el VHB aumentó en proporción a la carga viral (ADN del VHB) independiente de la edad, sexo, consumo de alcohol y estado de HbeAg (22)

El ADN del VHB se encuentra en el genoma del huésped tanto de células hepáticas infectadas como malignas. El VHB podría así ejercer su potencial carcinogénico aumentando la probabilidad de inserción de ADN viral en o cerca de proto-oncogenes o genes supresores de tumores. Sin embargo, a pesar de la atención inicial a este descubrimiento, la investigación posterior no ha podido explicar el mecanismo por el cual la integración del ADN del VHB conduce al CHC.

Desde 1982 existe una vacuna contra el VHB segura y eficaz, pero debido a que es relativamente cara, se tardó más de 20 años en utilizar en todo el mundo (6). De acuerdo al trabajo de Chang et al en 2009, en Taiwan, quedó demostrado dos décadas después del inicio del programa de vacunación que la vacunación contra el VHB es buena en la prevención del CHC, tanto en niños como en adultos jóvenes,. En los casos en que la vacuna no previno el CHC, la razón parece haber sido el fracaso en el control de la infección perinatal en las madres altamente infectadas. Son precisos, no obstante, más estudios debido a que se ha observado un aumento de la incidencia de CHC entre los sujetos que tenían 20 años o más en este estudio, para establecer aún más la eficacia de la vacuna en la prevención del CHC en adultos.(7)

2.2.2. Virus de la hepatitis C (VHC)

El virus VHC fue identificado en 1989 (23). En 1990 se establecieron pruebas serológicas fiables para anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) y en 1994 el IARC (International Agency for Research on Cancer), clasificó el VHC como carcinógeno para los seres humanos. El análisis filogenético del VHC ha identificado al menos seis genotipos principales y numerosos subtipos) (29, 30).

El VHC es el agente causal del 25% de los CHC a nivel mundial. En Norteamérica, Europa y Japón, la infección con VHC es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC, junto con el abuso de alcohol (24). En el estudio de García-Torres et al, en el año 2003, el 75% de los pacientes con CHC de la Comunidad Valenciana están infectados por el VHC (12). Más recientemente, Bosetti et al, indican que en España, el VHC constituye en el momento actual el principal factor de riesgo asociado a la aparición de CHC y aunque los datos son heterogéneos, dado que en muchas ocasiones las metástasis hepáticas son registradas como tumores hepáticos primarios, existen evidencias de que la incidencia de CHC ha aumentado en los últimos años (9). Globalmente, la incidencia de CHC en los individuos con cirrosis debido al VHC, es de 1-4% al año, aunque se han reportado tasas de hasta el 8%, en Japón es de 3-5% por año (22). El CHC también se ha reportado en pacientes crónicos con VHC sin cirrosis pero con fibrosis hepática intermedia a avanzada.

El VHC parece aumentar el riesgo de CHC induciendo inflamación hepática, regeneración irregular del hígado, sin respetar la arquitectura acinar e importante fibrosis, pero también promoviendo la transformación maligna de las células infectadas.

El genotipo del virus C también parece tener influencia en el riesgo de aparición de CHC. Un metaanálisis de 21 estudios que presentan estimaciones de riesgo ajustadas por edad para el genotipo 1b del VHC frente a otros genotipos del VHC informó que los pacientes infectados con el genotipo 1b del VHC tienen casi el doble de riesgo de desarrollar CHC de los infectados con otros genotipos con un riesgo relativo de 1,78 (IC95%: 1,36-2,32) (25).

Otros factores que aumentan el riesgo de CHC en los pacientes con VHC incluyen sexo masculino, coinfección con VIH, VHB, la edad avanzada, la presencia de diabetes y la obesidad, un alto nivel de consumo crónico de alcohol y tabaco y la hemocromatosis (31, 33). Se han implicado, igualmente,

factores en relación con el alto índice de proliferación celular, un recuento plaquetario bajo, varices esofágicas, displasia celular, mutación p53 (26) y sobreexpresión bcl-2 (27)

Hasta 2014, la infección por el VHC era difícil de erradicar. Con el descubrimiento de sofosbuvir (28) y otros fármacos antivirales, ha abierto una puerta a la erradicación del VHC (29). Estos medicamentos son actualmente muy caros, pero su precio se reducirá a medida que surjan más fármacos en el mercado y con un uso generalizado, la incidencia del CHC relacionado con el VHC debería disminuir rápidamente (30).

2.2.3 Coinfección VHB-VHC. Coinfección VHB-Delta

Hay una amplia evidencia en la literatura del mayor riesgo de desarrollar un CHC en aquellos pacientes que presentan una coinfección de VHB y VHC.

Los datos sugieren que aproximadamente un 2-10% de pacientes con infección crónica de VHC están coinfectados con VHB. Por otro lado, los pacientes con viremia documentada del VHB tenían un riesgo significativamente mayor de cirrosis, CHC y muerte general que los pacientes mono infectados con VHC. La ausencia de replicación del VHB se asoció con un curso clínico similar al de los pacientes mono infectados con VHC (31)

En la revisión sistemática de Cho L et al de 2011, se indicaba que el riesgo de padecer CHC en pacientes con carga detectable alta de DNA-VHB y HBeAg positivo, es más alto que en aquellos con HBsAg positivo, en tanto que la presencia de anti-VHC versus anti-VHC/ARN VHC no fue diferente. Igualmente, tras el estudio de la distribución geográfica estos autores concluyeron que la coinfección VHB/VHC para el riesgo de CHC no es significativamente mayor que la mono infección VHB/VHC, y el riesgo de CHC debido al VHB o VHC es más alto en áreas no endémicas que endémicas. (32)

La presencia de infección por VHD depende de la coinfección con VHB. La coinfección VHD/VHB se relaciona anecdóticamente con un curso de

enfermedad más agresivo que con frecuencia conduce a CHC. Sin embargo, hay pocos datos que evalúen el aumento real en el riesgo de CHC en coinfección con VHD y VHB. En una serie sueca de 9160 pacientes con infección por VHB y 327 con coinfección VHD/VHB, el riesgo de CHC aumentó seis veces en los pacientes coinfectados en comparación con los mono infectados. Son necesarios más estudios en otras poblaciones para confirmar este aumento del riesgo (33).

2.2.4 Coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

La incidencia de CHC en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está aumentando. El CHC en el VIH casi invariablemente ocurre en el contexto de la coinfección por VHC o VHB y debido a los mecanismos de transmisión compartidos, esto ocurre en más del 33% y del 10% de los pacientes con VIH, respectivamente. Aún no se ha establecido claramente si el VIH acelera directamente la patogénesis del CHC o si la incidencia creciente es un epifenómeno de la era del tratamiento antirretroviral altamente activo, en la que el aumento de la longevidad de los pacientes con VIH permite complicaciones a largo plazo de la hepatitis viral y el desarrollo de la cirrosis.. Una vez que el CHC se desarrolla, hay evidencia creciente de que la coinfección por VIH no debe excluir las estrategias terapéuticas convencionales, incluyendo el trasplante hepático (34)

Merchante et al, en 2013 estudiaron la situación en España con conclusiones muy similares. El CHC es una complicación emergente de la enfermedad hepática crónica en pacientes infectados por el VIH, especialmente en aquellos que también están infectados por el VHC, con un aumento dramático en su incidencia en los últimos años. Desafortunadamente, el CHC todavía se diagnostica con frecuencia en una etapa avanzada, y la mortalidad sigue siendo muy alta, sin cambios significativos en los últimos años. El diagnóstico previo a tiempo para ofrecer una terapia potencialmente curativa sigue siendo el principal desafío para los médicos que cuidan a los pacientes infectados por el VIH con coinfección por VHB o VHC. El tratamiento de la infección por VHC también debe ofrecerse a todos los candidatos potenciales, con el fin de lograr

una respuesta virológica sostenida, lo que puede impedir la aparición de CHC. Es necesario un diagnóstico precoz, que permita una terapia potencialmente curativa (35).

2.2.5. Aflatoxina

Las aflatoxinas son metabolitos fúngicos carcinógenos producidos por *Aspergillus flavus* o *Aspergillus parasiticus*. Estos hongos pueden contaminar y colonizar una gran variedad de alimentos básicos, como maíz, especias y frutos secos, siendo de particular importancia en los países en vías en desarrollo y con altas tasas de VHB, como China, África subsahariana y el sudeste de Asia. Aproximadamente 4.500 millones de la población mundial está expuesta a alimentos contaminados con aflatoxinas, particularmente en países de bajos ingresos (36)

Un extenso análisis de conjuntos de datos mundiales realizados recientemente estimó que la exposición a aflatoxinas puede contribuir a la aparición del 4.6-28.2% de todos los casos de CHC (37).

La exposición dietética a las aflatoxinas es uno de los principales factores de riesgo del CHC. La aflatoxina B1(AFB1), es un hepatocarcinógeno genotóxico, que presuntamente causa cáncer al inducir aductos que producen cambios genéticos en las células hepáticas y que pueden conducir a la formación de CHC (36).

El riesgo de CHC en las personas expuestas a la infección crónica por el VHB y la aflatoxina es hasta 30 veces mayor que el riesgo en los individuos expuestos a la aflatoxina sola. Estos dos factores de riesgo de CHC, son frecuentes en los países con menos recursos. Dentro de estos países, a menudo hay una importante diferencia entre el mundo urbano y el rural en la exposición a la aflatoxina y a la prevalencia del VHB, ambos factores de riesgo suelen afectar a las poblaciones rurales con mayor fuerza. La aflatoxina también parece tener un efecto sinérgico sobre el CHC inducido por VHC, aunque la relación cuantitativa no está tan bien establecida como la de la aflatoxina y el VHB. Los

estudios también han demostrado que las características genéticas del virus, la edad y el sexo puede desempeñar un papel en el aumento del riesgo de CHC inducida por aflatoxina (38).

2.2.6. Alcohol

El alcohol es un factor etiológico de la enfermedad hepática crónica bien conocido y estudiado como siguen demostrando estudios muy actuales (39). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el alcohol causa alrededor del 80% de las muertes por enfermedades hepáticas (40) En base a las pruebas acumuladas, la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (IARC) concluyó en 1988 que el consumo de alcohol es un factor relacionado con el cáncer hepático. En 2007, el American Institute for Cancer Research confirmó esta conclusión (30).

El alcohol puede ser un factor en el desarrollo de CHC a través de mecanismos directos (genotóxicos) e indirectos (cirrosis) (15).

En 2011, un estudio de cohortes de ocho países europeos (Francia, Italia, Reino Unido, los Países Bajos, Grecia, Alemania y Dinamarca) concluyó que el alcoholismo pasado o activo fue la causa de CHC en el 33% de los hombres y el 18% de las mujeres (41).

Un reciente metaanálisis de diecinueve estudios prospectivos, de cohortes, estimó un aumento del 16% en el riesgo de cáncer de hígado entre los consumidores de tres o más bebidas alcohólicas al día y un aumento del riesgo de 22% entre los consumidores de seis o más bebidas por día en comparación con los no bebedores. Los bebedores moderados (menos de tres bebidas al día) no tenían un mayor riesgo de cáncer hepático. La curva dosis/riesgo sugiere una relación lineal con el consumo de alcohol en los bebedores, con un exceso de riesgo estimado de 46% para 50g de etanol por día y 66% para 100g por día (42).

Mancebo et al, en 2013, analizaron los datos de un programa de vigilancia de 450 pacientes, de 40 a 75 años, con cirrosis alcohólica en clase A o B de Child-Pugh. La incidencia anual de CHC fue del 2,6%. El análisis multivariante concluyó que la edad ≥ 55 años y plaquetas $< 125.000/\text{mm}^3$ se asociaron de forma independiente con el desarrollo de CHC. Estas variables se utilizaron para definir 3 grupos de riesgo para el desarrollo del CHC en los próximos 5 años. La incidencia anual de CHC en el grupo sin ninguno de estos factores fue del 0,3%, con un factor fue del 2,6% y con ambos factores fue del 4,8% (43).

Diferentes estudios han encontrado una correlación importante entre el consumo de alcohol (50-80g/d), la infección por VHB, VHC y cambios metabólicos. En los casos de consumo excesivo de alcohol (>80 g/d) junto con la infección VHB o VHC la probabilidad de CHC es 54 veces mayor. La presencia de diabetes tipo I o II multiplica por 9,9 esta probabilidad, que en los pacientes obesos con IMC ≥ 30 es de 3,1 veces mayor (44). Por otra parte, el riesgo de CHC disminuye después de dejar el alcohol entre un 6% y un 7% al año. Se estima un período de 23 años sin beber, para que la probabilidad de riesgo de CHC sea similar a la de los abstemios (45).

2.2.7. Enfermedad hepática grasa no alcohólica (Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)

En 2005, Bruix y cols ya reconocían a la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) como causa de cirrosis y por tanto, como un factor de riesgo para el CHC. En ese momento se desconocía la incidencia de CHC en la cirrosis debido al NAFLD, concluyendo los autores que no era posible evaluar si la vigilancia puede ser eficaz o rentable en este grupo de pacientes, indicando asimismo, que esto no excluía la posibilidad de que la vigilancia sea beneficiosa en este grupo y que incluso, los datos futuros podían cambiar esta recomendación (46)

En 2017, Wong et al, indican que NAFLD-cirrosis o NAFLD-Carcinoma Hepatocelular (NAFLD-CHC) es ahora la segunda causa de trasplante de hígado en EE.UU. El aumento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

y la inminente desaparición de la hepatitis viral crónica gracias a terapias nuevas y efectivas está motivando a los hepatólogos a cambiar su enfoque clínico de la enfermedad hepática crónica. La NAFLD se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM). Afecta al 25-30% de la población general y los factores de riesgo son casi idénticos a los del SM. La historia natural implica el desarrollo de enfermedades cardiovasculares o cirrosis y CHC. El CHC también puede desarrollarse en NAFLD en ausencia de cirrosis hasta en el 45% de los casos. Aunque el conocimiento de la patogénesis del CHC sobre el hígado grasos no alcohólico sigue siendo limitada, se han descrito varios mecanismos incluyendo la inflamación crónica en el contexto de hiperinsulinemia o síndrome metabólico, los mecanismos celulares (células progenitoras hepáticas y respuestas inmunes adaptativas) y el polimorfismo genético. En la figura 2 se indican dichos mecanismos (47)

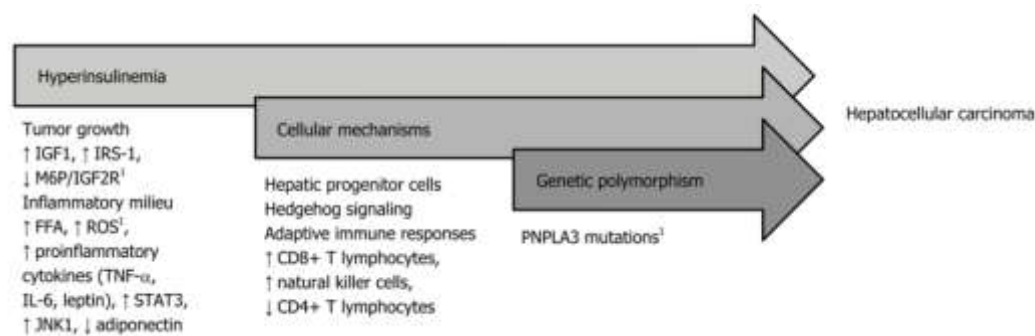


Figura 1. Patogénesis del CHC sobre el hígado grasos no alcohólico 1. IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina-1; IRS-1: Sustrato-1 de receptor de insulina; M6P / IGF2R: Receptor del factor 2 de crecimiento de manosa 6-fosfato / insulina; FFA: Ácidos grasos libres; ROS: Especies oxidativas reactivas; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; IL - 6: Interleuquina - 6; STAT3: Transductor de señal y activador de la transcripción; JNK1: vc-Jun amino-terminal kinase 1; PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3.(47)

2.2.8. Tabaco

El efecto del tabaquismo sobre el riesgo de CHC ha sido ampliamente examinado en estudios tanto de países de alta como de baja tasa. En 2004 la IARC (Agency for Research on Cancer) llegó a la conclusión de que existían pruebas suficientes de que el tabaco causaba cáncer hepático. En 2009, un metaanálisis estimó los fumadores activos tenían 1,5 veces mayor de riesgo de

CHC (48). El estudio de Niuy col, en 2016, en el Sudeste de China, va más allá y analiza el riesgo de CHC en los fumadores activos y "pasivos", concluyendo que el humo ambiental del tabaco en el hogar y el trabajo se asoció significativamente con la incidencia de CHC. En detalle, la exposición al humo del tabaco en el hogar confería un riesgo de 4,86 veces (IC del 95%: 3,48-6,79) cuando se comparaba con los que no estaban expuestos. Del mismo modo, dicha exposición en el lugar de trabajo se correlacionó positivamente con el riesgo de CHC con un OR de 2,44 (IC 95% 1,77-3,36) (49)

2.2.9. Café, té y otros alimentos

La asociación entre el consumo de café y la reducción del riesgo de cáncer de hígado ha sido sugerida por los estudios en animales, pero no existe evidencia epidemiológica de tal asociación en una población de alto riesgo. En 2005, Inoue et al, realizaron un estudio de cohorte poblacional a gran escala sobre la asociación entre el consumo de café y el CHC, en una población japonesa, concluyendo que los pacientes que consumían café diariamente o casi diariamente tenían un menor riesgo de CHC que aquellos que casi nunca bebían café con un HR = 0,49 [IC del 95% = 0,36 a 0,66). El riesgo disminuyó con la cantidad de café consumido (en comparación con los no bebedores, la HR con 1-2 tazas al día = 0,52 [IC del 95% = 0,38 a 0,73], para 3-4 tazas al día = 0,48 [IC del 95% = 0,28 a 0,83], y para ≥ 5 tazas por día = 0,24 [IC del 95% = 0,08 a 0,77], con un p valor $<0,001$) (50).

El estudio de Modi y cols, en 2010, en el que evaluaba el efecto del café sobre la fibrosis hepática reveló que el consumo diario de cafeína por encima del percentil 75 (2,25 tazas) se asoció con una reducción de la fibrosis hepática (OR 0,33, IC del 95%: 0,14-0,80, p = 0,015) y la asociación protectora persistió después de controlar la edad, sexo, raza, enfermedad hepática, índice de masa corporal y consumo de alcohol en todos los pacientes así como el subconjunto con infección por VHC (51).

Sobre la base de 12 estudios, el té se asoció, aunque no de forma significativa, con un riesgo de asociación inverso de 23% (52). Distintos estudios de TCan el

papel de compuestos bioactivos en el té, incluyendo la cafeína y compuestos polifenólicos. Un polifenol específico, epigallocatequina-3-galato, ha mostrado ser prometedor como quimiopreventivo al inhibir las actividades enzimáticas, la invasión celular, la angiogénesis y la metástasis (53).

Estudios italianos indican que el consumo de β -caroteno y ácido linoleico se asoció con un menor riesgo de CHC (54). En un estudio similar, los sujetos con consumo más alto de yogur y leche, carne blanca y huevos tenían una probabilidad significativamente menor de desarrollar CHC y este efecto se observó en pacientes con y sin hepatitis viral (55).

Por otra parte, el consumo de alimentos ahumados se identifica como factor de riesgo de CHC, mientras que el alto consumo de vegetales y frutas demostró un efecto protector contra el riesgo de CHC (56, 63)

2.2.10. Hemocromatosis

En los últimos años se ha hecho cada vez más evidente que el exceso de hierro corporal puede ser factor de riesgo para el CHC, en presencia de cirrosis y también en ausencia de la misma.

En la hemocromatosis hereditaria, el CHC se desarrolla en el 8-10% de los pacientes. La cirrosis casi siempre está presente cuando es diagnosticado el tumor. La predisposición heredada a la absorción excesiva de hierro dietético en esta enfermedad es casi siempre el resultado de la homocigosidad de la mutación C282Y del gen HFE, que causa una secreción inapropiadamente baja de hepcidina. Por otra parte, el CHC puede desarrollarse en ausencia de cirrosis como ha demostrado la sobrecarga de hierro en la dieta de africanos negros de las zonas rurales del sur de África, como resultado del consumo, a lo largo del tiempo, de grandes volúmenes de alcohol que ha sido elaborado en recipientes de hierro y en los que el riesgo para CHC se multiplica por 10. La cirrosis también ocurre, pero es menos común que en la hemocromatosis hereditaria. Asimismo, el agua potable con un alto contenido de hierro podría contribuir a la alta incidencia de CHC en Taiwan. El desarrollo de CHC como

consecuencia del aumento del hierro dietético ha sido confirmado en el modelo animal (56).

2.2.11. Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, poco frecuente y de etiología desconocida y su mecanismo de acción es una alteración de la respuesta inmunológica del propio enfermo, que destruye las células hepáticas e inflama el hígado. Si la situación se mantiene, puede evolucionar a fibrosis que conduce a cirrosis e insuficiencia hepática.

Aunque se han reportado casos de pacientes con hepatitis autoinmune y hepatocarcinomas, los estudios encuentran una incidencia muy baja en esta asociación (17)

En el estudio de Tansel et al en 2017, la incidencia combinada de CHC en pacientes con cirrosis en el momento del diagnóstico de hepatitis autoinmune fue de 10,7 por 1.000 pacientes/año. El riesgo de CHC parece ser menor en pacientes con hepatitis autoinmune y cirrosis que el establecido para los pacientes con hepatitis B y cirrosis, hepatitis C y cirrosis, o cirrosis biliar primaria (57).

2.2.12.- Cirrosis biliar primaria (CBP)

La CBP es una enfermedad colestásica crónica de posible patogenia autoinmune, que afecta preferentemente a mujeres de mediana edad. La enfermedad es progresiva y va desde la lesión inicial en los conductos biliares hasta llegar a la cirrosis como consecuencia de la inflamación crónica y el desarrollo de fibrosis. La enfermedad sigue un curso progresivo y finalmente, puede ocasionar una insuficiencia hepática que requiere trasplante.

Durante años se supuso que la incidencia de CHC sobre CBP era poco importante, o incluso inexistente. Los datos más recientes indican, sin embargo, que en los pacientes con CBP también puede aparecer un CHC, tal como sucede en otras enfermedades hepáticas crónicas. Globalmente, la

incidencia de CHC en la CBP es menor que en la la cirrosis por VHC, pero esta incidencia se iguala cuando únicamente se contemplan los pacientes con una CBP avanzada, es decir, en estadios III y IV. Otros estudios también indican que el CHC aparece en estadios avanzados, si bien se han observado casos en estadios iniciales (58).

2.2.13. Déficit de α -1-antitripsina

El déficit de Alfa-1 antitripsina (AAT) es un trastorno metabólico hereditario causado por una mutación puntual en el gen SERPIN 1A. Un pequeño grupo de pacientes homocigotos Pi*ZZ desarrollan enfermedad hepática grave y pueden necesitar un trasplante hepático. La supervivencia después del trasplante es excelente. La evaluación de la función pulmonar en adultos antes del trasplante es esencial debido al riesgo subyacente de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aunque es poco común, se han reportado casos de cáncer de pulmón simultánea y trasplante de hígado para la deficiencia de AAT(59).

El riesgo de CHC puede en parte, ser independiente del desarrollo de la cirrosis. Los estudios de autopsias muestran que 40-50% de ancianos con Pi*ZZ desarrollan un CHC aunque clínicamente desapercibido. Un estudio que incluyó a 246 sujetos Pi*ZZ seguidos durante 11 años, halló cirrosis en el 11,8% de los casos y CHC en el 3,3%. Este tumor se descubre en el 34% de los cirróticos por déficit de AAT (60).

2.2.14. Tirosinemia

La tirosinemia hereditaria tipo I (THI) o tirosinemia hepatorenal es una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit de la enzima fumaril-aceto acetasa que es la última enzima en la vía de degradación de la tirosina. El gen que codifica la dicha enzima se localiza en el cromosoma 15 23q-25q. Los síntomas clínicos son variables e incluyen fallo hepático agudo, cirrosis, CHC, que es la causa de muerte más frecuente de las formas crónicas, síndrome renal de Fanconi y neuropatía periférica (61)

La crisis hepática aguda suele ser la forma de presentación más habitual de la enfermedad, generalmente desencadenada por una infección intercurrente. La enfermedad hepática crónica se caracteriza por la aparición de cirrosis y un riesgo muy elevado de CHC. Un aumento de α -fetoproteína en ausencia de crisis hepática debe hacer sospechar un CHC (62). Se puede desarrollar un CHC en el 37% de los pacientes que sobreviven más de 2 años y en todos los pacientes que sobreviven 10 años (63)

2.2.15. Porfiria cutánea tarda (PCT)

La PCT es la más frecuente de un grupo de enfermedades raras denominadas Porfirias. Están producidas por un déficit congénito o adquirido en la actividad de una enzima llamada uroporfirinógeno decarboxilasa, que interviene en la fabricación del grupo HEM (componente esencial de proteínas como la hemoglobina y la mioglobina). Este déficit origina sustancias tóxicas que se acumulan en los tejidos dando lugar a síntomas cutáneos, neurológicos o viscerales.

En un estudio histórico donde se evaluó la incidencia de CHC en la porfiria cutánea tarda (PCT), se observó que los pacientes con CHC mostraron un tiempo de evolución, estadísticamente significativo ($P < 0,0005$), más largo (23 años desde el inicio de la enfermedad cutánea) que los pacientes sin CHC (9,4 años), mientras que la edad de inicio fue similar en ambos grupos. Las diferencias en la ingesta de alcohol y los marcadores del VHB no fueron significativas, aunque se encontró alta prevalencia (54%) de la infección por el VHB en ambos grupos. El tiempo de evolución, la cirrosis y la edad superior a 51 años parecen ser los factores más importantes. Se ha descrito una fuerte asociación entre el VHC y una prevalencia de anti-VHC del 56% (64–66)

2.2.16. Otros factores de riesgo

Si en el estudio de El-Serag et al en 2004, se afirmaba que la diabetes incrementa el riesgo de CHC (67) en 2013, Chen et al, concluyen en su trabajo que el uso de metformina se asocia con una disminución del riesgo de CHC en pacientes diabéticos de una manera dependiente, mediante la inhibición de la

proliferación de células de CHC y la inducción de la detención del ciclo celular en la fase G0/G1 (68).

También en 2013, Nkontchou et al, publican que el propranolol en pacientes infectados por el VHC podría asociarse a un descenso de la incidencia de CHC (69).

En un estudio en Taiwan (70) con 3.480 pacientes con CHC y consumidores de estatinas concluyeron que el uso de las mismas se correlaciona con un 28% de disminución del riesgo de CHC. Una revisión sistemática y metaanálisis ha mostrado que el uso de estatinas se asocia a una reducción de la incidencia de CHC (71)

La razón del gran predominio masculino en la aparición de CHC sigue siendo desconocida y las hormonas sexuales pueden contribuir a este fenómeno. Estos resultados indican que la elevación de la testosterona sérica, junto con la disminución de los estrógenos, puede promover el desarrollo de CHC en cirróticos. En 1993 Yu et al, demostraron un aumento de 4 veces del riesgo relativo de desarrollar un CHC en pacientes varones con niveles de testosterona elevados. Posteriormente otros estudios encontraron similares conclusiones (80, 81)

Con respecto a la población femenina, en un metaanálisis de 2007 con 12 estudios de casos y controles y que evaluaron el riesgo de CHC entre las mujeres que usaban anticonceptivos orales (ACO) se concluyó que no había un aumento en el riesgo de CHC con uso a corto plazo, definido como <5 años de exposición. Se encontró, por el contrario un aumento significativo del riesgo de CHC entre las mujeres que toman ACO durante >5 años, de 2-20 veces. Sin embargo, dada la variabilidad de los períodos de observación utilizados en el estudio, no se pudo hacer una estimación agrupada de riesgo (74).

La enfermedad de Wilson es un defecto del metabolismo del cobre, se diagnostica tradicionalmente en base a características clínicas, historia familiar

positiva, parámetros bioquímicos, presencia de anillos de Kayser-Fleischer en el examen ocular con lámpara de hendidura y anomalías neurológicas. Se cree que la carcinogénesis en enfermedad de Wilson es el resultado del cobre acumulado en el hígado y la cirrosis subyacente. Aunque el depósito de cobre en el hígado es en realidad un factor de riesgo para el desarrollo de CHC, algunos investigadores han observado que la disminución de cobre en los pacientes después de la D-penicilamina y otros tratamientos quelantes puede aumentar el riesgo de desarrollar CHC (83, 84). Sin embargo, datos recientes indican que este hecho no está tan claro y que el riesgo de CHC en pacientes con enfermedad de Wilson es bajo, como indica el trabajo de van Meer, en 2015 (77)

Se ha encontrado asociación significativa con la exposición a Thorotrast y el desarrollo de CHC (78)., así como con el consumo de betel y la infestación con *Schistosoma japonicum* (79).

2.3. Prevención

La OMS aboga por la aplicación de la vacunación universal contra el VHB en un intento de erradicar el virus de los grupos de riesgo. A partir de 2012, 183 países vacunan a sus recién nacidos contra el VHB. Taiwán implementó uno de los programas más exitosos de vacunación masiva en VHB en julio de 1984 y los resultados sirven como un modelo para los beneficios potenciales de obtener cobertura de vacunación contra el VHB al 90% (80). El análisis de 3,8 millones de vacunados en Taiwán ya ha demostrado una reducción de más del 50% en la incidencia de CHC en los vacunados frente a los no vacunados y es probable que esta diferencia aumente en el futuro. Varios estudios bien diseñados recientemente publicados con tiempos de seguimiento largos, han demostrado que la supresión viral lograda por los nuevos agentes antivirales orales, como entecavir reduce el riesgo de desarrollo de CHC en el VHB crónico, potencialmente hasta en un 70% (33).

De la misma manera, varios metaanálisis han evaluado el impacto de la respuesta virológica sostenida en los pacientes con VHC en el desarrollo del

CHC. Los más recientes evaluaron 30 estudios observacionales y calcularon un riesgo relativo de 0,24 para aquellos que lograron una respuesta viral sostenida, en comparación con los que no lo hicieron. Es importante destacar que esta conclusión se aplica a todas las etapas de la fibrosis. Sin embargo, como ocurre con el VHB crónico, el riesgo de CHC sigue existiendo a pesar de la curación virológica (o supresión viral en la mayoría de los casos de VHB). En un estudio de seguimiento a largo plazo de 351 pacientes con cirrosis de VHC, el riesgo de CHC persistió hasta 8 años después de la respuesta viral sostenida, destacando la necesidad de vigilancia continua en este grupo (81). Por último, el tratamiento supresor a largo plazo con dosis bajas de interferón pegilado no reduce el riesgo de CHC (82). La aparición de fármacos de acción antiviral directa es muy probable que tenga efectos significativos sobre la incidencia futura CHC en los países occidentales (40, 91)

2.4 Diagnóstico

2.4.1.. Métodos de vigilancia y cribado

La decisión de incluir un paciente en un programa de vigilancia está determinada por el nivel de riesgo para CHC. Esto, a su vez, está relacionado con la incidencia de CHC, y es la incidencia lo que la mayoría de la gente utiliza para evaluar el riesgo. Sin embargo, no hay datos concretos que indiquen qué nivel de riesgo o qué incidencia de CHC debe activar la vigilancia. Se considera eficaz una intervención si proporciona un aumento en la longevidad de aproximadamente 3 meses. A los pacientes con cirrosis de diversas etiologías, se debe ofrecer una vigilancia cuando el riesgo de CHC es de 1,5% por año o mayor (46). La detección temprana mediante la vigilancia es la única manera de diagnosticar el CHC cuando los tratamientos curativos son factibles. La detección por síntomas (insuficiencia hepática, ictericia, deterioro físico) refleja una etapa avanzada en la que la curación ya no es una opción. La vigilancia tiene como objetivo reducir la mortalidad específica de la enfermedad mediante la detección de CHC en una etapa curable.

Dado que el principal factor de riesgo de CHC es la presencia de cirrosis, deben considerarse candidatos a cribado todos los pacientes con cirrosis

independientemente de la etiología. Los grupos de pacientes en los que se recomienda la vigilancia han sido actualizados por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) pero en esencia esto incluye cirróticos de cualquier etiología y los pacientes con infección crónica por VHB sin cirrosis (Tabla 2) (83)

Tabla 2. Recomendaciones para la vigilancia de CHC (84)

Pacientes cirróticos	Child Pugh A - B Child Pugh C en lista de espera de trasplante hep.
Pacientes no cirróticos	VHB con hepatitis activa VHB con historia familiar de CHC VHC y fibrosis F3

Bruix et al, indican que el aumento del riesgo no es suficiente para hacer valer la vigilancia. La decisión de ofrecer vigilancia también debe considerar la probabilidad del paciente de recibir tratamiento si se descubre que tiene CHC. Si la gravedad de la enfermedad hepática y/o las comorbilidades indican que un tratamiento eficaz es imposible, no hay ningún beneficio de la vigilancia. No obstante, al equilibrar el beneficio potencial frente a un daño potencial, la ecuación se inclina claramente hacia la vigilancia (85). Yeh et al, publicaron en 2014 un trabajo, analizando la vigilancia en Taiwan, de sujetos seleccionados de acuerdo a una puntuación, concluyendo que la mortalidad en el grupo que recibió la vigilancia se redujo en comparación con el grupo control (86). Prácticamente todos los análisis de costo-efectividad de la vigilancia encuentran que es eficaz y rentable de acuerdo con las definiciones aceptadas. Los pacientes con CHC identificados por vigilancia presentan tumores más pequeños y son más propensos a someterse a un procedimiento curativo (94, 96).

Las técnicas de cribado de CHC pueden dividirse en radiológicas y serológicas. El método de imagen preferido para la vigilancia del CHC es la ECO (ECO), es bien tolerado, ampliamente disponible, y tiene una sensibilidad del 60-80% y especificidad del 90% para la detección precoz de CHC (53, 93, 94, 97). Para la mayoría de los operadores, el nivel es más cercano al 65% (87). La cúpula

del hígado puede ser difícil de ver y la obesidad o hígado graso dificultan la visualización. Igualmente, la diferenciación de un CHC pequeño de un nódulo cirrótico regenerativo es también difícil.

La vigilancia por tomografía computarizada (TC) o RM magnética (RM) no se recomienda debido a los riesgos de radiación, alto costo y altas tasas de falsos positivos.

Estudios de los años 90 estiman un tiempo de entre 2 y 4 meses para que el CHC doble su tamaño (88). Estos datos de velocidad de crecimiento tumoral y progresión hasta un tamaño detectable por técnicas de imagen aportan la base racional para efectuar cribado cada 6 meses. En Japón se recomienda un intervalo de 3-4 meses y algunos autores mantienen que los pacientes de alto riesgo deberían examinarse más frecuentemente. No obstante, no existen datos que demuestren que mayor riesgo se asocia a mayor velocidad de crecimiento tumoral. Un intervalo de 3 meses aumenta la detección de nódulos pequeños, pero no tiene efecto sobre la supervivencia. De la misma manera un gran estudio coreano en 2013, mostró que una mayor proporción de pacientes sobrevivió cuando se sometieron a vigilancia cada 6 meses en comparación con aquellos en los que el periodo era >6 meses (89). Otro estudio en Asia comparó 4 meses frente 12, no encontrándose diferencias en la supervivencia del paciente después de 4 años (14, 94, 101).

Por tanto, la recomendación para la vigilancia de pacientes con riesgo de presentar un CHC es realizar una ECO, por expertos, cada 6 meses (11)

Existe controversia sobre el uso de pruebas que miden los niveles de marcadores serológicos que sirvan para detectar CHC, porque hay poca evidencia de su contribución a la detección temprana o a la mejoría de los resultados de los pacientes.

Las pruebas serológicas que se han investigado o están bajo investigación para el diagnóstico precoz de CHC incluyen alfa-fetoproteína (AFP), PIVKA II (prothrombin induced by Vitamin K Absence II), la fracción de la AFP glicosilada (fracción L3)/AFP total, alfa-fucosidasa y glypican-3 (90).

La AFP es el biomarcador más probado en CHC. Por desgracia, incluso con el corte más eficiente (10-20 ng/ml), la sensibilidad diagnóstica es de alrededor del 60%. Se sabe que los niveles persistentemente elevados de AFP son un factor de riesgo para el desarrollo del CHC y pueden utilizarse para ayudar a definir las poblaciones en riesgo. De la misma manera la AFP puede tener valores normales en presencia de CHC y pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de CHC (91).

Como prueba serológica para la vigilancia, la AFP tiene un rendimiento poco óptimo, por dos razones. En primer lugar, los niveles fluctuantes de AFP en pacientes con cirrosis podrían reflejar signos de infección por VHB o VHC, exacerbación de enfermedad hepática subyacente o desarrollo de CHC. En segundo lugar, sólo una pequeña proporción de tumores en una etapa temprana (10-20%) presentan niveles anormales en suero de AFP, un hecho que ha sido recientemente correlacionado con una subclase molecular de CHC agresivos (93,104).

Cuando se combinan con los ultrasonidos, los niveles de AFP sólo pueden proporcionar una detección adicional en el 6-8% de los casos no identificados previamente por la prueba de imagen y por otra parte, no sólo no incrementa las tasas de detección, sino que también plantea sospechas y falsos positivos. Diferentes análisis retrospectivos que evalúan el rendimiento diagnóstico mediante curvas ROC han mostrado que usando diferentes puntos de corte, entre 10-20 ng/ml considerados como óptimos para realizar cribado, la sensibilidad es del 60% y la especificidad del 80% (37, 14), mientras que con valores más altos de 200 ng/ml la sensibilidad disminuye a 22% con alta especificidad, como indica el estudio de Trevisani en 2001 (92).

Por último, existe una correlación entre niveles de AFP y estadio tumoral, siendo la AFP simplemente un marcador de enfermedad avanzada. Por tanto, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz para detección precoz y debe desaconsejarse su uso. Se han propuesto otros marcadores como la fracción

de AFP ligada a lecitina, des-gamma-carboxi-protrombina, Golgi protein-7387, glypican-388 o Dickkopf-189, pero presentan los mismos defectos que la AFP y en general no pueden competir con la fiabilidad de la ECO (11).

2.4.2. Diagnostico de CHC

En un paciente con cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado mediante ECO sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro es >1 cm. Por tanto, si el nódulo detectado supera este límite, es recomendable realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico concluyente de hepatocarcinoma (11).

Hoy en día, el diagnóstico temprano del CHC es factible en 30-60% de los casos en los países desarrollados y esto permite la aplicación de tratamientos curativos. De hecho, mientras que los tumores de menos de 2 centímetros representan menos del 5% de los casos a principios de los noventa en Europa, actualmente representan hasta el 30% de los casos en Japón. Se espera que esta tendencia siga creciendo paralelamente a la aplicación más amplia de las políticas de vigilancia en los países desarrollados (93). Las pruebas utilizadas para diagnosticar CHC incluyen serología de AFP, radiología, biopsia y biología molecular

2.4.2.1. Diagnostico serológico

La AFP se ha utilizado durante mucho tiempo para el diagnóstico de CHC. También ha sido parte de los algoritmos de vigilancia (84). Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, la AFP es insuficientemente sensible o específica para su uso como elemento de vigilancia. Hay datos que también sugieren que su uso como prueba diagnóstica es menos específico de lo que se pensaba ya puede estar elevada en varias neoplasias como el colangiocarcinoma o metástasis de origen gastrointestinal (94).

Pleguezuelo et al (World J Hepatol 2010) publican un trabajo, usando la proteómica para identificar marcadores de CHC. Se identificaron tres apolipoproteínas expresadas diferencialmente (Apo) basadas en el perfil

proteico: Apo-A1, Apo-A4 y Apo-E. De ellas, Apo-A4 y Apo-A1 pueden ser utilizadas clínicamente como biomarcadores de CHC con alta sensibilidad y especificidad. Estos hallazgos pueden proporcionar información adicional sobre el mecanismo de desarrollo y progresión del CHC (95).

En estudios controlados (96) se ha demostrado que los altos niveles de AFP predicen el "drop-out" de los pacientes en lista de espera para el trasplante hepático (corte de 200 ng/ml, o bien, por aumentos de >15 ng/ml), la respuesta a la ablación local, la respuesta a las terapias locorreregionales y el resultado de los tumores avanzados (corte de 200 ng/ml ó 400 ng/ml), siendo factor de mal pronóstico en los casos indicados (84).

2.4.2.2. Diagnóstico radiológico

Con respecto al diagnóstico radiológico del CHC hay que señalar que su hallazgo se basa en el rendimiento dinámico vascular del tumor. El CHC presenta una vascularización fundamentalmente arterial, a diferencia del parénquima hepático en donde la vascularización es mixta, arterial y portal. Esto determina un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía (washout en la literatura anglosajona) (97). Este patrón ha mostrado ser específico para el diagnóstico de CHC cuando se ha correlacionado con el análisis anatomopatológico de explantes, piezas de resección quirúrgica o biopsias percutáneas (98).

De acuerdo con estos nuevos criterios, es posible establecer el diagnóstico no invasivo de CHC si un nódulo >1 cm en un hígado con hepatopatía crónica muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa en una técnica de imagen dinámica (RM o TC con contraste). Si el patrón vascular no es típico o el nódulo no muestra captación de contraste, el diagnóstico concluyente de CHC debe basarse en anatomía patológica. En el caso de nódulos <1 cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna y la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante una

ECO cada 3-4 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, para entonces emplear los criterios anteriores (11).

De acuerdo al trabajo de Bruix J et al, en 2011, validado posteriormente por la EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines de 2012 y en 2016 en el Documento de Consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH , se estable el siguiente algoritmo de actuación ante la presencia de un nódulo visto por ECO en un paciente cirrótico (figura 2).

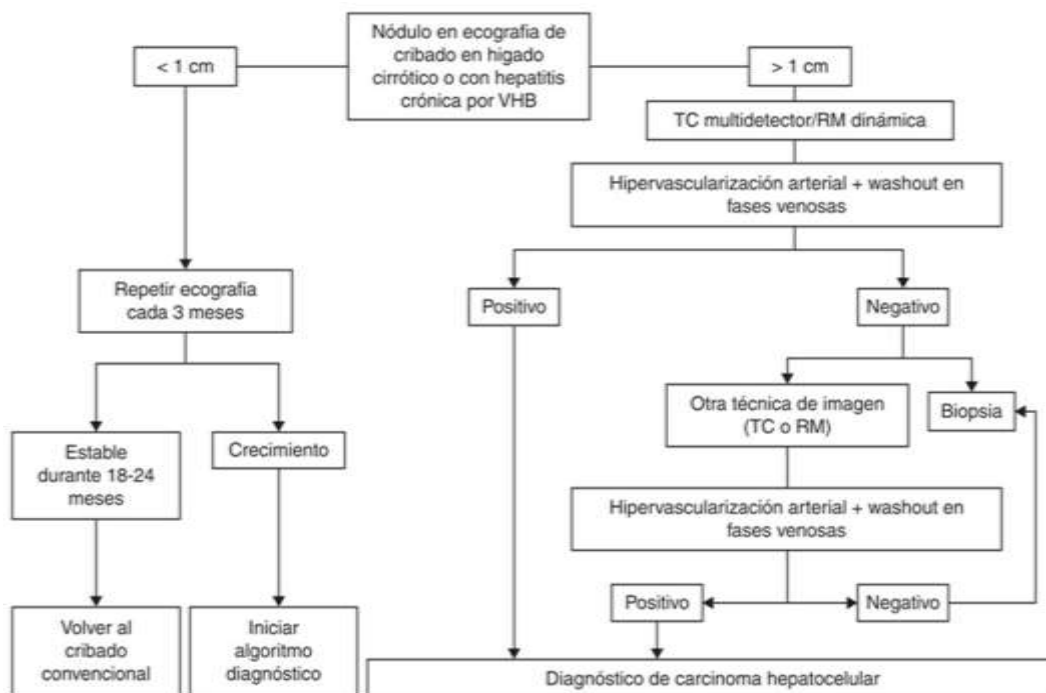


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para el estudio de un nódulo hepático detectado en una ECO abdominal. Adaptada de Bruix y Sherman (99)

En el caso de pacientes sin cirrosis establecida y/o ausencia de enfermedad hepática crónica por infección por VHB, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesario un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico concluyente.

En 2011 el Colegio Americano de Radiólogos propuso un sistema, el Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) para estandarizar la realización, recogida de datos e interpretación de los exámenes de TC y RM

hepáticas en pacientes con riesgo de desarrollar un CHC y poder definir los hallazgos con un mismo lenguaje común en la comunidad científica. LI-RADS categoriza las observaciones en 6 grandes categorías: LR-1 (definitivamente benigno), LR-2 (probablemente benigno), LR-3 (probabilidad intermedia para CHC), LR-4 (probablemente CHC), LR-5 (definitivamente CHC) y LR-M (lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas diferentes al CHC) (100).

Hasta el momento no se ha demostrado una superioridad en el diagnóstico del CHC con el uso de contrastes órganos específicos, ni para TC ni para RM. Con respecto a la ECO con contraste (CEUS). Forner et al, en 2013 indican que el uso de ésta cuando se detecta un nódulo hepático, no permite hacer un diagnóstico diferencial entre CHC y colangiocarcinoma hepático, en primer lugar y segundo, no modifica la actitud diagnóstica, es decir, se solicitaría un TC o RM y este es el argumento principal por el que la AASLD y la EASL han suprimido la CEUS como técnica de imagen para diagnosticar el CHC. (114, 115).

A pesar de los avances en las técnicas radiológicas, los métodos de imagen estándar pueden subestimar o sobrestimar la incidencia de CHC hasta en un 25% de los casos, en comparación con los hallazgos patológicos del hígado explantado. Informes recientes sugieren que tanto la TC dinámica como la RM, proporcionan sensibilidad y especificidad mejoradas en comparación con las técnicas estándar del pasado. Actualmente, no hay datos que demuestren la superioridad de la RM o la TC (101).

2.4.2.3. Diagnóstico patológico

A pesar del perfeccionamiento de las técnicas de imagen, en ocasiones, es preciso llevar a cabo una punción con aguja de aspiración fina (PAAF), o una biopsia del nódulo hepático para llegar al diagnóstico de CHC. Este diagnóstico patológico de CHC se basa en las definiciones del Grupo Internacional de Consenso para Neoplasias Hepatocelulares (102) y se recomienda para todos los nódulos en hígados no cirróticos y para aquellos

casos con diagnóstico por imagen no concluyente o atípica en hígados cirróticos.

Además, el rendimiento diagnóstico de una biopsia en estos nódulos de pequeño tamaño no es óptimo, pues presenta una tasa de falsos negativos cercana al 30%. El CHC precoz es morfológicamente y radiológicamente diferente del CHC más avanzado ya que suele ser hipovascular puesto que el suministro de sangre arterial no se ha desarrollado completamente y está tan bien diferenciado como la displasia de alto grado. La grasa puede estar presente y la invasión microvascular es rara. El CHC más avanzado es menos frecuentemente bien diferenciado y puede tener una cápsula bien definida y una invasión microvascular (102).

Se han validado diferentes estudios inmunohistoquímicos con Glypican 30, heat shock protein 70 (Hsp70) y glutaminasintetasa para confirmar el diagnóstico de CHC (102). Los datos, dentro del estudio prospectivo de Tremosini et al, en Gut 2012 establecen la utilidad clínica de este panel de marcadores para el diagnóstico de CHC precoz. Sin embargo, el panel sólo aumenta ligeramente la precisión diagnóstica en un entorno experto (103).

El diagnóstico anatomopatológico es muy complejo para los nódulos entre 1-2 cm. Una biopsia positiva del tumor es clínicamente útil para decidir en un diagnóstico de CHC, pero una biopsia negativa no descarta la malignidad (84).

El riesgo de siembra de tumores después de la biopsia hepática es del 2,7% con un intervalo de tiempo mediano entre la biopsia y la siembra de 17 meses (119,120).

2.4.2.4. Diagnóstico molecular

La patogénesis molecular del CHC es un proceso complejo que involucra numerosos eventos y anomalías genéticas que proporcionan capacidad oncogénica a las células preneoplásicas (104). La hipótesis más aceptada es la que propone un proceso escalonado en el que estímulos externos inducen

alteraciones en hepatocitos maduros (o células progenitoras), induciendo apoptosis, proliferación celular, displasia y neoplasia.

Durante la etapa preneoplásica se da una sobreexpresión de las vías de señalización mitogénicas que llevan a la selección de algunos clones de células displásicas. Estos clones, organizados en nódulos displásicos y rodeados por tejido conectivo, pueden malignizarse tras la exposición a alteraciones genómicas adicionales (105). Así, encontramos anomalías moleculares comunes en las distintas causas de CHC, unas más específicas en determinadas etiologías, alteración en las vías de señalización y datos de inestabilidad cromosómica.

Entre las anomalías moleculares comunes a las diversas etiologías del hepatocarcinoma destacan:

- mutaciones del gen de la beta-catenina (Gen CTNNB1), del gen supresor de tumor P53 y la delección de los genes Axin 1 y Axin 2, ambos reguladores negativos de beta-catenina (106)
- sobreexpresión del gen VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (107)
- la sobreexpresión de los inductores de metaloproteasas de la matriz extracelular (CD147) en relación con la vascularización, la invasión, el desarrollo de metástasis y la recurrencia tumoral (108)
- activación de la fosforilación del factor de transcripción STAT3 que se encuentra en el 50-100% de todos los CHC y que también está relacionada con la angiogénesis y la diferenciación celular y que se ha convertido recientemente en un diana terapéutica (azaspirane) (109)

A diferencia del VHB, en la infección por VHC no hay integración genómica y los oncogenes asociados al VHC no han sido identificados. Por lo tanto, todas las anomalías pro-oncogénicas parecen ser citoplasmáticas y están condicionadas por inflamación crónica, senescencia replicativa, estrés oxidativo, esteatosis hepática y miARN sobreexpresión, como la de miR-155.

Las vías de señalización más frecuentemente alteradas en el CHC son (105):

- *Vía canónica de Wnt*. Esta vía se ha descrito alterada en el 30% de los CHC y en cerca del 70% de los hepatoblastomas.
- *Vía de Akt/mTOR*. Está implicada en la hepatocarcinogénesis tanto mediante el aumento de proliferación tumoral (a través de la señal de mTOR) como a través de la inhibición de la apoptosis (mediante alteraciones de la señal de Bcl-2). Esta vía de señalización está alterada en el 30-50% de los cánceres hepáticos.
- *Vía de Raf/Ras/Erk*. También está activada casi universalmente en estadios avanzados como resultado de incrementos en la señalización inducida por factores de crecimiento (EGFR, HGF, etc.) y de la inactivación de tumores supresores (RAFSS1A).

Otra anomalía frecuente en el CHC es la inestabilidad cromosómica, siendo la amplificación del cromosoma 1q la más común, seguido por la amplificación de 8q y 5p. Igualmente, también se ha asociado a deleciones de 4q, 8p, 13q, 16q, y 17p (104). La participación de Micro ARN (miARN) también se ha descrito en hepatocarcinoma (104).

2.5. Evaluación de la extensión tumoral y función hepática

Una vez establecido el diagnóstico de CHC en un paciente es necesario realizar el estudio de extensión de la enfermedad, una evaluación de la función hepática y una valoración pronóstica ya que, aunque el pronóstico de los tumores sólidos depende fundamentalmente del estadio tumoral, en el CHC sabemos que más del 80% de los pacientes presentarán algún grado de cirrosis hepática, de tal manera que el grado de alteración de la función hepática determinará las opciones terapéuticas y la supervivencia, independientemente de la presencia del CHC.

Aunque el diagnóstico radiológico ha avanzado mucho en nuestros días, todos los procedimientos de imagen infraestiman la extensión de la enfermedad cuando se comparan con el estudio anatomopatológico del hígado explantado o resecado. Varios estudios con correlación patológica han demostrado que la

RM potenciada por contraste dinámico y la TC multidetectora de 4 fases son las técnicas de imagen más eficaces para detectar tumores menores de 2 cm. aunque se espera una infraestadificación del 25-30%. No debe usarse lipiodol y la CEUS, como indicamos más arriba porque no pueden competir con la TC y la RM en términos de precisión para la detección de lesiones. La gammagrafía ósea puede utilizarse para evaluar metástasis óseas. Las imágenes basadas en tomografía por emisión de positrones (PET) no son precisas para detectar tumores tempranos. La estadificación preoperatoria antes del trasplante hepático o la resección, debe incluir TC o RM de abdomen, TC de tórax y gammagrafía ósea. Es obvio que cuanto mayor sea la correlación entre los hallazgos radiológico y la anatomía patológica podremos ser más precisos en nuestras indicaciones, aceptando pacientes que antes eran rechazados.

Los principales factores pronósticos clínicos en los pacientes con CHC están relacionados con el estado del tumor (definido por el número y el tamaño de los nódulos, la presencia de invasión vascular, la diseminación extrahepática), la función hepática (definida por Child-Pugh, bilirrubina, albúmina, hipertensión portal, ascitis) y estado general de salud (definido por la clasificación ECOG y presencia de síntomas). La etiología no ha sido identificada como un factor pronóstico independiente.

Se han propuesto numerosas clasificaciones que evalúan el grado de disfunción hepática. De todas ellas destacan la clasificación Child-Turcotte-Pugh y el sistema MELD. El sistema de clasificación funcional de Child-Turcotte-Pugh, se diseñó en la década de los 70 para predecir la mortalidad del shunt portocava urgente como tratamiento de la hemorragia digestiva por varices esofágicas. En plena vigencia actualmente, valora la situación clínica del paciente cirrótico, así como su grado de reserva funcional. Para ello, analiza parámetros tanto clínicos (ascitis y presencia de encefalopatía) como analíticos (bilirrubina total, albúmina y actividad de protrombina), estableciendo 3 estadios funcionales, (A, B y C) como se observa en la tabla 4. Así, clasificamos como *Child-Pugh A* (5-6 puntos), lo que indica buena función hepática y la supervivencia a medio plazo es muy buena (aproximadamente

80% a los 5 años), *Child-Pugh B* (7-9 puntos), lo que significa función hepática intermedia y *Child-Pugh C* (10-15 puntos), lo que significa mala función hepática y supervivencia muy comprometida a corto plazo.

Tabla 3: Clasificación de Child-Turcotte-Pugh (110)

	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina (ng/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.5
Act. Protrombina	>70%	70-50%	<50%
Ascitis	Ausente	I-II	III-IV
Encefalopatía	Ausente	Leve Control con tto	Moderada-severa Sin respuesta al tto

El modelo MELD (Model for End-stage Liver Disease) se publicó por primera vez en el año 2000 y es un sistema de puntuación que mide la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Fue ideado inicialmente para predecir la mortalidad a tres meses de los pacientes a los que se colocaba un TIPS (transyugular intrahepatic portosystemic shunt) que es el tratamiento actual la hemorragia digestiva por varices, que no responde a la terapéutica habitual, y también de algunos casos de ascitis refractaria. Este modelo no fue diseñado para ser utilizado como sistema de estadificación en pacientes con CHC y por ello no proporciona una buena clasificación pronóstica en este tipo de pacientes. MELD valora sólo parámetros bioquímicos, bilirrubina, INR y creatinina, sin tener en cuenta la clínica del paciente. Cuando se introdujo para priorización en el trasplante hepático y para evitar números negativos, cualquier determinación de laboratorio menor de 1,0 se convierte en 1,0. Asimismo para evitar que los pacientes con nefropatía tengan ventaja, el máximo nivel máximo de creatinina es 4.0 mg/dl, y también es el valor que se da a los pacientes que reciben diálisis. El valor más alto se limitó a 40, por lo que el MELD varía entre 6 y 40 puntos. Su cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula matemática: $3,8 (\log_e \text{bilirrubina mgr/dl}) + 11,2 \log_e \text{INR} + 9,6 \log_e \text{creatinina mgr/dl} + 6,4$ (111).

A pesar de que surgió inicialmente para predecir la supervivencia de los pacientes sometidos a TIPS, el sistema MELD ha sido validado en pacientes con diversas enfermedades hepáticas crónicas, así como en la priorización de la asignación de órganos en las listas de trasplante hepático (128, 129), de tal manera que tanto la UNOS (United Network for Organ Sharing) como otros muchos grupos de trasplante hepático, entre ellos el nuestro, lo han adoptado como modelo de asignación de órganos, priorizando a los pacientes que tiene un MELD más alto. Sin embargo y en relación con los pacientes con cirrosis en los que la indicación del TH es el CHC y que presentan una buena función hepática (Child A), si únicamente se aplica el criterio de puntuación MELD, sólo recibirían el trasplante cuando ya hubiera una diseminación tumoral.

Para evitar esta limitación, y asegurar que los pacientes con CHC tengan igual oportunidad de ser trasplantados, se decidió añadir puntos «extra» al MELD basal, atendiendo al tamaño del tumor y el tiempo en que tardaría en sobrepasar los 5 cm de diámetro (que excluiría al paciente de la lista de trasplante), aunque este es un dato que aun no se sabe con certeza a pesar de estudios importantes como el de Cheng et al de 2002 (112). Para evitar esto, la UNOS, asignó una puntuación de 24 puntos iniciales a los pacientes con un tumor ≤ 2 cm, y 27 puntos a los pacientes con tumores > 2 cm o con 2-3 nódulos. Además, por cada 3 meses transcurridos en la lista de espera se le asignaba otro punto. Si anteriormente, se "penalizaba" a los pacientes con CHC y buena función hepática, con esta corrección se observó que se estaba priorizando en exceso a estos pacientes en detrimento del resto, por lo que se modificó la asignación de puntos, adjudicando la puntuación de MELD de 20 y 24 puntos a ambos grupos de pacientes respectivamente (113). Esta puntuación está en continua revisión y cada grupo de trasplante hepático puede adaptar el MELD a su criterio.

En 2015, Johnson et al (114) en un estudio multicéntrico, describen un sistema de evaluación, la clasificación ALBI, que incluye sólo los valores de albúmina y bilirrubina para evaluar el grado de disfunción hepática en pacientes afectados de CHC. En el estudio participaron Japón, China, EEUU y España (Universidad de Navarra). Mediante una fórmula matemática $[\log_{10} \text{bilirubin (mol/L)} \times 0.66] + [\text{albumin (g/L)} \times -0.085]$, estratifican a los pacientes en 3 grados ALBI 1, ALBI 2

y ALBI 3, concluyendo tras el análisis que el grado de discriminación obtenido es al menos tan bueno como el alcanzado por clasificación de Child-Pugh.

Por otra parte la presencia de síntomas relacionados con cáncer son evaluados adecuadamente mediante escalas validadas como la clasificación ECOG performance status (115) o el índice Karnofsky (116) han mostrado un gran valor pronóstico y al igual que el grado de reserva funcional hepática, determina la aplicabilidad de los diferentes tratamientos disponibles (11).

2.6. Sistemas de estadificación

Los sistemas de estadificación son fundamentales para predecir el pronóstico de los pacientes, estratificarlos de acuerdo a variables pronósticas en el seno de ensayos clínicos y como guía de indicación de tratamiento. El pronóstico de los pacientes con CHC está determinado tanto por la extensión tumoral como por la reserva funcional hepática, como se ha indicado anteriormente.

En oncología, la clasificación estándar del cáncer se basa en la estadificación TNM. En CHC, la 7ª edición TNM de acuerdo con la AJCC (American Cancer Joint Commission), que se obtuvo a partir del análisis de una serie de pacientes sometidos a resección, tiene varias limitaciones. En primer lugar, la información patológica es necesaria para evaluar la invasión microvascular, y sólo está disponible en pacientes tratados por cirugía (aproximadamente 20%). Además, no tiene información sobre el estado funcional del hígado o estado de salud del paciente.

Con todo ello se han desarrollado nuevos sistemas de estadificación para el CHC, en Italia, Francia, China, Japón y España. La clasificación italiana, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) (117) evalúa el Child Pugh, la morfología del tumor (número y tamaño de los nódulos), la AFP (con un cut off de 400ng/l) y la presencia o no de trombosis portal.

La clasificación francesa, Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (GRETCH) (118) considera como variables a estudio el Índice

de Karnofsky, los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina, AFP y la presencia o no de trombosis portal.

La clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) considera variables como la situación clínica (performance status), la función hepática (Child-Pugh) y las características del tumor (número, tamaño) así como la presencia de invasión portal o metástasis a distancia (137, 138)

La clasificación china, Chinese University Prognostic Index (CUPI) (121), se construyó añadiendo los siguientes factores al sistema de estadificación TNM: bilirrubina total, ascitis, fosfatasa alcalina, AFP y enfermedad asintomática en la presentación. CUPI caracterizó tres grupos de riesgo con diferencias altamente significativas en la supervivencia durante todo el período de seguimiento ($P < 0.00001$).

La Japan Integrated Staging (conventional-JIS) (122) que incluía entre sus variables Child-Pugh, y el TNM descrito por el Liver Cancer Study Group of Japan. El conventional-JIS (c-JIS) ha sido perfeccionado recientemente con la inclusión de los biomarcadores AFP, des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) y la AFP-L3 (bm-JIS).

Globalmente, son pocos los sistemas o puntuaciones que han sido validados externamente (BCLC, CUPI, CLIP y bm-JIS), solamente dos incluyen los tres tipos de variables pronósticas (BCLC, CUPI) y tan solo uno asigna el tratamiento a subclases pronósticas específicas (BCLC).

Actualmente la clasificación BCLC es el sistema recomendado por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (123), por la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), por la World Gastroenterology Organisation y la European Society of Medical Oncology, (124) así como por diferentes paneles de expertos involucrados en el manejo del CHC (99,125) puesto que incluye variables pronósticas relacionadas con el estado del tumor,

la función hepática y el estado de salud, ha sido validada externamente y es un sistema que evoluciona. De hecho, la clasificación inicial, publicada en Seminars of Liver Disease, en 1999 (119) se modificó en 2003 (126) y en 2008 para incorporar el sorafenib (120). Son previsibles nuevos perfeccionamientos, incorporando biomarcadores o la asignación del tratamiento, como consecuencia de los ensayos clínicos de los próximos años. La figura 3 recoge el sistema de clasificación BCLC actualizado a 2016 (14, 94)

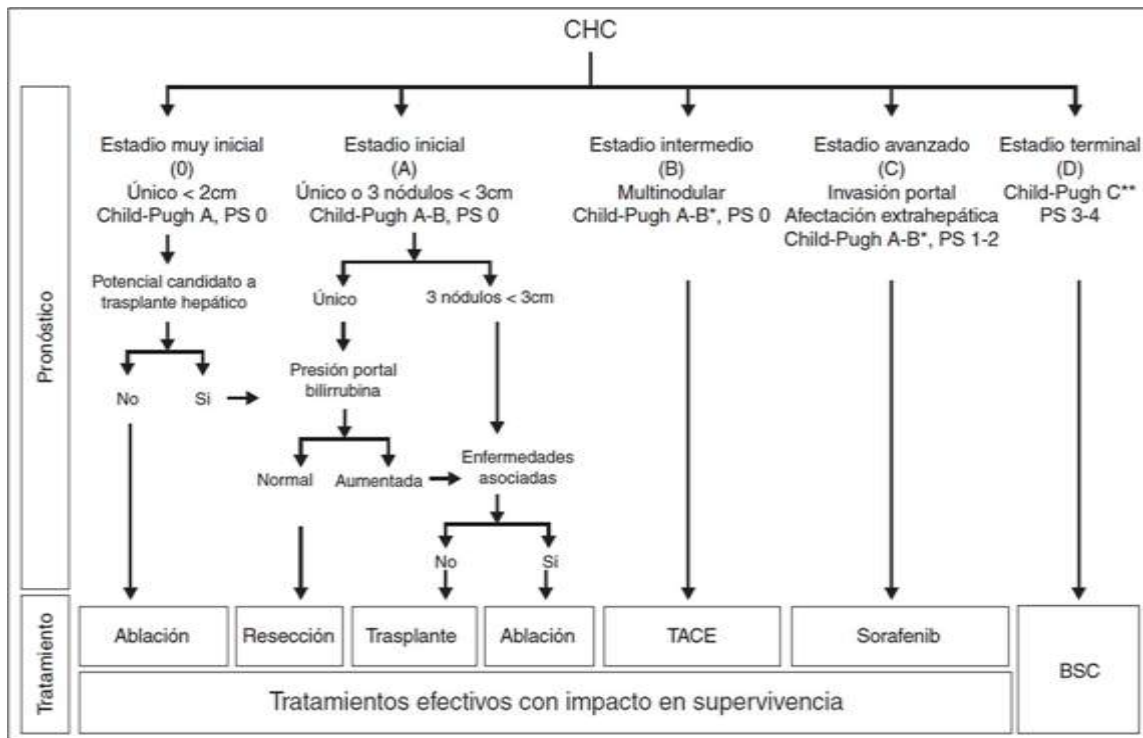


Figura 3. Sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). BSC: Best Supportive Care; PS: performance status (14, 94)

La clasificación Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) divide a los pacientes con CHC en 5 estadios (0, A, B, C y D) según las variables indicadas más arriba y asigna un tratamiento a cada etapa. Por consiguiente, aporta información tanto para la predicción del pronóstico como para la asignación del tratamiento. La predicción del pronóstico viene definida por las variables relativas al estado del tumor (tamaño, número, invasión vascular, N1, M1), la función hepática (clasificación de Child-Pugh) y el estado de salud (ECOG). En la tabla 5 se expone el pronóstico de los pacientes de acuerdo al estadio en

que se encuentren (124). La asignación del tratamiento incorpora variables dependientes del tratamiento, que se ha demostrado que influyen en los resultados terapéuticos, como la bilirrubina, la hipertensión portal o la presencia de síntomas-ECOG.

Tabla 4: Impacto del tratamiento en el pronóstico, de acuerdo con el estadio BCLC (124)

	Natural history (median survival)	Prognosis with therapy
Very early stage (stage 0)	>36 months	70%-90% 5-year survival (OLT, ablation, resection)
Early stage (stage A)	36 months	50%-70% 5-year survival (OLT, ablation, resection)
Intermediate stage (stage B)	16 months	20-month median survival (transarterial chemoembolization)
Advanced stage (stage C)	4-8 months	6-11-month median survival (sorafenib)
Terminal stage D (stage D)	<4 months	

Se reconocen los siguientes estadios:

Estadio muy inicial (estadio BCLC 0)

El CHC "muy inicial" (very early) se define por la presencia de un tumor único menor de 2 cm de diámetro sin invasión vascular/satélites en pacientes con buen estado de salud (ECOG-0) y con una función hepática bien preservada, sin hipertensión portal y con bilirrubina normal (clase A de Child–Pugh) (84). Este estadio "muy inicial" correspondería también al concepto de “*carcinoma in situ*”, que es un tipo de CHC muy bien diferenciado, que contiene ductos biliares y vasos portales, con poca apariencia de nódulo y que por definición no es invasivo. En los estudios radiológicos el carcinoma in situ se manifiesta característicamente como lesiones hipovasculares, mientras que el resto son hipervasculares. Asimismo, la probabilidad de recidiva a los 3 años es significativamente menor que en tumores también de diámetro inferior a 2 cm pero que no se comportan como la entidad carcinoma in situ (el 8% frente al 74%). Los pacientes pueden ser tratados mediante resección o trasplante, con una supervivencia a 5 años del 80-90% y del 70% con la ablación local. La ausencia de invasión microvascular y diseminación supone una alta tasa de curación que en algunos casos puede llegar a 100% de supervivencia a los 5 años (53, 145, 146).

Estadio inicial (estadio BCLC A)

El estadio "inicial" incluye pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) con un CHC único o bien con un máximo de 3 nódulos de hasta 3 cm de diámetro el mayor de ellos (11). La supervivencia de los pacientes con CHC inicial alcanza un 50-70% a los 5 años de la resección, trasplante hepático o ablación local en candidatos seleccionados. Se estima que la mediana de supervivencia es de alrededor de 36 meses (93).

Estadio intermedio (estadio BCLC B)

Este estadio incluye pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios descritos en el estadio A, que no presentan invasión vascular ni extrahepática, con buena función hepática (Child A-B) y con estado general conservado (PS0). La supervivencia esperada sin tratamiento en este grupo de pacientes es del 49,6% (IC 95% 32- 75%) a un año, con una mediana de supervivencia de 16 meses (129). La quimioembolización transarterial (QETA) es el único tratamiento que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia.

Este estadio intermedio del BCLC comprende una población muy heterogénea en la que los pacientes presentan una carga tumoral y una función hepática variable. La quimioembolización transarterial (QETA) se recomienda actualmente como el tratamiento estándar, pero hay una variación considerable en el beneficio clínico de los pacientes con este tratamiento. Por ello, en 2012, Bolondi et al, propusieron una subclasificación del estadio B en 4 subgrupos (B1, B2, B3 y B4) de acuerdo con el estadio tumoral, presencia de síntomas y el grado de disfunción hepática (130). Sin embargo, esta subclasificación incluye a pacientes con disfunción hepática grave que deberían evaluarse para trasplante hepático y en los que la presencia de un CHC constituye únicamente una contraindicación en caso de que la extensión tumoral exceda los criterios para poder ofrecer esta opción. Además, sugiere no distinguir entre PS 0 y PS 1 cuando estudios de los mismos autores demuestran la importancia de tener PS 1 en pacientes tratados mediante quimioembolización. Por último, debe señalarse que de acuerdo con el modelo BCLC los tumores únicos sin

afectación de PS se deben considerar BCLC A y muchos análisis y propuestas de reformar el modelo BCLC los incluyen equivocadamente como BCLC B. Teniendo en cuenta estas consideraciones, Weinmann A et al, en 2015 indican que no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los subgrupos en el análisis retrospectivo. Esta subclasificación, por tanto, hasta la fecha, no ha demostrado capacidad pronóstica discriminatoria en este grupo de pacientes (131).

Estadio avanzado (estadio BCLC C)

El estadio "avanzado" incluye a los que presentan síntomas en relación con el cáncer, invasión macrovascular (invasión segmentaria o portal) o extensión extrahepática (invasión de ganglios linfáticos o metástasis). Su pronóstico es sombrío, con una mediana de supervivencia 4-8 meses (25% a 1 año) (84) Hasta 2006, no había ningún tratamiento de primera línea autorizado por la FDA en pacientes con CHC avanzado. A partir del trabajo experimental de Liu et al (132), esta situación ha cambiado y, fundamentalmente, tras el trabajo del Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP), publicado en 2008, en New England Journal of Medicine y en el que se demuestra beneficios en la mediana de supervivencia, en pacientes tratados con sorafenib, de aproximadamente 11 meses (133).

Estadio terminal (estadio BCLC D)

Son pacientes que presentan afectación grave del estado general 3 ó 4 de ECOG y/o con función hepática comprometida (Child-Pugh C o Child-Pugh B de mal pronóstico). En ellos la mediana de supervivencia es menor de 3-4 meses o de un 11% a 1 año y únicamente se debe indicar tratamiento sintomático paliativo (11).

2.7. TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento de los pacientes cirróticos con CHC es mejorar su supervivencia preservando una buena calidad de vida. La decisión de llevar a cabo un determinado tratamiento debe estar de acuerdo con el estudio riesgo

beneficio para el paciente y debe tener en cuenta los componentes individuales de los mismos.

Gracias a los programas de vigilancia y detección precoz, hoy en día se pueden diagnosticar CHC en fases tempranas, pudiendo aplicar los tratamientos más eficaces. Dado que los CHC asientan, por lo general, sobre hígados cirróticos, es fundamental para realizar el tratamiento más correcto conocer tanto la función hepática como la extensión tumoral. Si hace pocas décadas las alternativas eran la actitud expectante o el tratamiento sintomático, la resección o el trasplante, hoy en día contamos con nuevos tratamientos (ablación con radiofrecuencia, con radioembolización, inyección percutánea de alcohol y la quimioembolización arterial, sorafenib) y con guías validadas por grupos expertos, que nos indican el mejor tratamiento para cada grupo de pacientes con la que obtendremos la mejor supervivencia esperada, sin menoscabo de que un paciente si está en un estadio determinado y no puede ser candidato a la opción terapéutica recomendada, pueda plantearse la indicación del tratamiento de menor prioridad que corresponda a un estadio más avanzado ("treatment stage migration"). Por otra parte, todos los expertos coinciden en que el manejo integral de estos pacientes debe realizarse a equipos multidisciplinarios que incluyan oncólogos, hepatólogos, radiólogos, patólogos y cirujanos dada la complejidad del CHC y la variedad de tratamientos posibles (11).

2.7.1. Resección quirúrgica

La cirugía es la única opción potencialmente curativa del CHC. Su aparición más frecuente sobre hígado cirrótico reduce las posibilidades de resección.

Actualmente, la resección hepática es el tratamiento de elección en pacientes no cirróticos, lo que supone un 5% en países occidentales y un 40% en Asia (21). A estos pacientes, con la reserva funcional no comprometida, se les puede realizar resecciones amplias con bajo riesgo de complicaciones (134). En pacientes con una cirrosis descompensada está contraindicada la resección hepática, siendo el trasplante hepático el tratamiento quirúrgico de elección,

siempre que no haya contraindicaciones. En paciente con cirrosis, la resección estaría indicada, tras una cuidadosa evaluación de la función hepática, en aquellos que tienen un tumor único, con cifras de bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante (141, 153, 154). Recientemente, Mazzaferro et al, publicaron un sistema de puntuación pronóstica para estratificar el pronóstico después de la resección identificando un conjunto de pacientes con una supervivencia esperada equiparable a la de los pacientes a los que se realiza resección hepática según las directrices anteriores. En este trabajo los autores concluyen que las actuales indicaciones de la EASL/ AASLD para resección puede ser ampliadas con seguridad, sin efectos perjudiciales, en el pronóstico de los pacientes (135). La cirugía debe ser oncológica, con margen de resección mayor de 1 cm y reservar suficiente parénquima para evitar insuficiencia hepática (136). En estos pacientes rigurosamente seleccionados e intervenidos por equipos experimentados, la mortalidad perioperatoria debe ser inferior al 10%, la tasa de transfusión inferior al 1% y la supervivencia a los 5 años superior al 50% (11).

La resección hepática, por vía laparoscópica, en pacientes cirróticos ha sido validada por numerosos autores, y ofrece, en manos expertas, iguales resultados en cuanto a morbimortalidad, supervivencia y recidiva e incluso mejores resultados en algunos centros de excelencia (137).

La recurrencia tras la resección es alta, hasta un 70% a los 5 años y ocurre, fundamentalmente, en los dos primeros años como verdadera recurrencia o más tardíamente como tumor de novo. Imamura y cols consideran que el 60% de las recidivas son metástasis intrahepáticas no detectadas y el 30-40% son CHC de nueva aparición (138). La invasión microvascular, la pobre diferenciación tumoral, los márgenes afectados, la multicentricidad y la transfusión son factores de riesgo para la recidiva.

El mejor tratamiento de la recidiva del CHC tras la resección hepática aún no está bien definido. Sólo un 15% de los pacientes son susceptibles de la re-resección y no hay un tratamiento adyuvante (QETA, 5 Fluoruracilo) que haya

demostrado un beneficio en la supervivencia de estos pacientes. Se ha ensayado tratamientos con interferon alfa y sorafenib sin datos concluyentes hasta el momento (21,104,139). Se ha propuesto el trasplante de rescate ("salvage transplantation") como la mejor opción para prevenir la recurrencia, tras la resección, en casos en que el tumor resecado tenga factores de riesgo anatomopatológicos. Queda aún por definir con claridad qué pacientes deben ser incluidos en lista de espera de trasplante hepático y cuanto tiempo después de la resección si de forma inmediata o con un tiempo de espera, que defina la evolución de la enfermedad (140–145)

2.7.2 Trasplante hepático

El CHC es la segunda indicación de trasplante hepático en nuestro medio, como demuestran los datos de la Organización Nacional de Trasplante (ONT), en la Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) de 2015, recogidos en la figura 4.

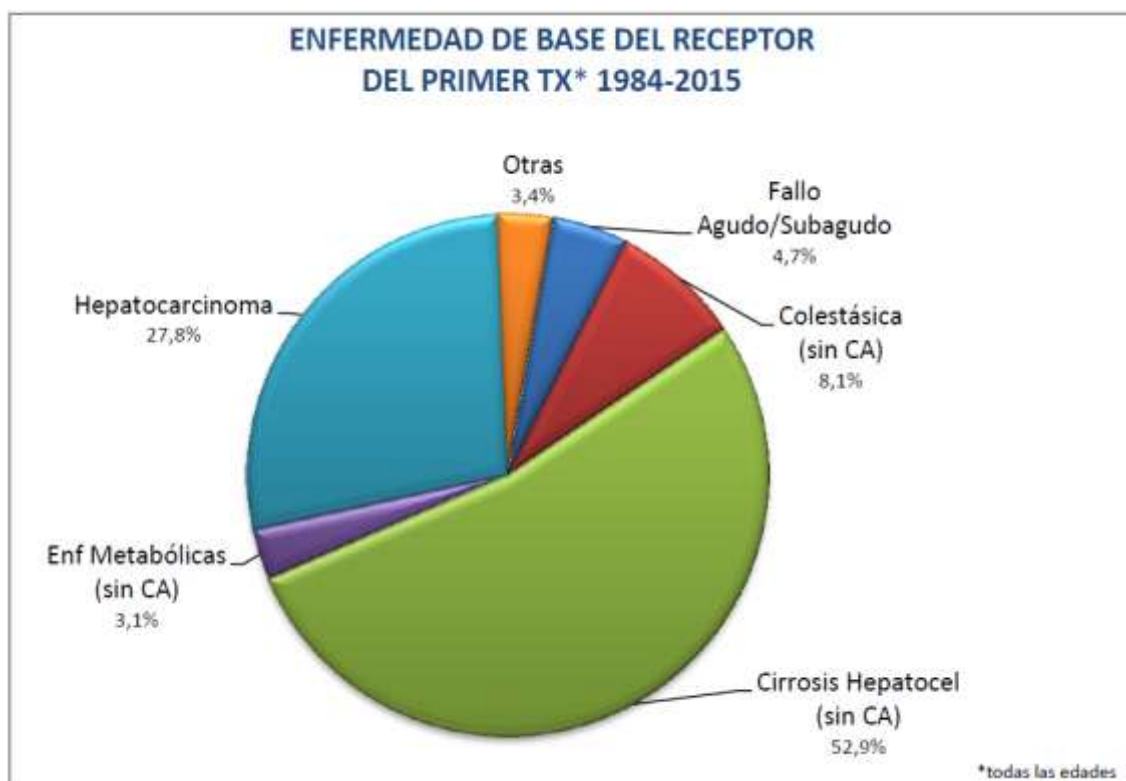


Figura 4. Indicaciones de trasplante hepático. Datos del RETH (1984-2015)

Desde un punto de vista oncológico, el CHC es el único tumor que se trata mediante un trasplante. Además, dado que la mayoría asientan sobre hepatopatías de diferente etiología, este tratamiento cura el cáncer y la patología hepática subyacente, es decir, que trata tanto la causa como la consecuencia. El trasplante de hígado no está limitado por el deterioro de la función hepática y en pacientes bien seleccionados con carga tumoral limitada, la supervivencia es similar a otras indicaciones para trasplante de hígado, con una baja tasa de recurrencia. Los criterios de selección amplios que se aplicaban hace dos décadas producían malos resultados en cuanto a recurrencias (32-54% a 5 años) y supervivencia a 5 años <40% (146).

En 1996, un grupo de la Universidad de Milán, liderados por V. Mazzaferro, publicaron en *New England Journal of Medicine*, los conocidos "Criterios de Milán" (147). Hoy día no sólo son conocidos, sino también reconocidos por la comunidad internacional. En esta publicación "de referencia", se estableció que el mejor resultado con el trasplante hepático en clave de supervivencia y recidiva se obtenían con pacientes cirrótico, portadores de tumor único de un tamaño ≤ 5 cm o con un máximo de tres nódulos, ninguno de los cuales supere los 3 cm, sin invasión vascular o metástasis. Con ello se lograba una supervivencia a los 4 años del 75% y una recurrencia inferior al 15%.

Estos resultados han sido validados por la comunidad internacional tanto en Europa (EASL/EORTC, SETH) como en Estados Unidos (AASLD), por tanto, tal y como indican Forner et al, en el Documento de Consenso de 2016 "*el trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con CHC que no sean candidatos óptimos para resección quirúrgica, que no tengan ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que presenten un CHC dentro de los criterios de Milán*" (11).

Poniendo como ejemplo a España, aún con la mayor tasa de donantes del mundo continuamos teniendo una importante escasez de donantes, lo que conlleva un aumento del tiempo en la lista de espera y por tanto, la posibilidad de progresión tumoral que impida el trasplante. Hasta el 20% de los pacientes en lista de espera, salen de la misma antes de que se les trasplante.

Para evitar esto, se utilizan varias estrategias: la priorización en lista de espera, la utilización de tratamientos durante la estancia en lista de espera, con la ampliación de criterios, reduciendo el estadio para el trasplante y el trasplante hepático de donante vivo (93, 165).

En general, la mayoría de los grupos priorizan los pacientes de acuerdo a su puntuación MELD (111). Los pacientes con CHC y cirrosis candidatos a trasplante tienen una función hepática conservada (Child A-B), lo que les hace tener una puntuación MELD baja y tardarían en trasplantarse más tiempo que los pacientes en lista de espera por otros motivos. Para evitar esto, se asigna puntos de manera arbitraria a estos paciente para poder "competir" con el resto de la lista de espera. Estos puntos "extras" van de 24 (tumor único de tamaño < 2 cm) a 29 puntos (tumor único de 2-5 cm o 3 nódulos cada uno de un tamaño <3 cm) en las propuestas iniciales (149) y de cero a 22 puntos, respectivamente en las actuales, éstos reciben un punto adicional cada 3 meses durante los meses que permanecen en la lista de espera.

Por otra parte, para evitar la progresión tumoral en lista de espera se emplean tratamientos adyuvantes locorreregionales mediante técnicas de ablación (RF, etanolización, microondas, QETA) y aunque los estudios indican que las tasas de supervivencia son similares entre los pacientes tratados y lo no tratados (150), LLovet et al, en 2007, en un análisis basado en el Método Markov señaló un efecto beneficioso de estos tratamientos cuando el tiempo en lista supera los 6 meses (93).

Una tercera forma de evitar la salida de la lista de espera sería la ampliación de criterios por una parte y la disminución del estadio tumoral. Con respecto a la ampliación de criterios, se observó que en el estudio del hígado explantado, algunos pacientes tratados bajo los criterios de Milán, mostraban tumores que excedían dichos criterios. Estos pacientes presentaron una supervivencia similar a los que sí los cumplían. Esta es la base para la argumentación de una posible ampliación de los Criterios de Milán. A pesar de ello, estos criterios son el punto de referencia para la selección de pacientes y el comparador de base

para otros criterios. La mayoría de las propuestas que sugieren expansión basan sus datos en el análisis del hígado explantado en lugar de en la radiología. Se sabe que existe un riesgo de subestimación por radiología (151) y la invasión microvascular no será reconocida por definición. Por lo tanto, la expansión tendría una amplia aceptación si no hubiera una escasez de donantes.

Yao et al, publican en 2001 lo que conocemos como los "Criterios de la Universidad de California San Francisco" (UCSF) o "Criterios de San Francisco" (152). Estos autores incluyen tumores únicos ≤ 6.5 cm o bien con ≤ 3 nódulos ninguno de los cuales sea mayor de 4.5 cm o bien que la suma de los diámetros de todos los tumores sea ≤ 8 cm. Con estos criterios, la recidiva tumoral era del 11.4% y la supervivencia a los 5 años del 72.4%, en tumores T1 y T2. Estos datos fueron validados por los autores 5 años después (153).

Tras los criterios de San Francisco, otros muchos grupos han aportado sus propias clasificaciones, siempre basándose en los hallazgos del hígado explantado. Destacamos entre ellas, la clasificación de la Clínica Universitaria de Navarra o "Criterios CUN" (154), que contempla un nódulo único ≤ 6 cm o ≤ 3 nódulos ≤ 5 cm, los criterios de Kwon (155), aplicados al donante vivo (Tumor único y AFP ≤ 400 ng/ml), los criterios de Asan (156), también aplicados al trasplante hepático de donante vivo (≤ 6 nódulos en los el diámetro del mayor tumor es ≤ 5 cm) y los descritos por Toso et al en 2008 (volumen tumoral total ≤ 115 cm³) (157).

En 2009, Mazzaferro y cols estudiaron un amplio grupo de 1500 explantes de pacientes cirróticos con CHC, que superaban los criterios de Milán. En su trabajo, los autores indican que el pronóstico del paciente puede ser individualizado de acuerdo a un algoritmo disponible on line (<http://www.CHC-olt-metroticket.org/calculator>). Cuanto mayor sea el la carga tumoral menor es la supervivencia esperada tras del trasplante. Proponen el criterio "Up to seven" ("hasta siete", suma del diámetro del mayor de los tumores y el número de tumores, sin invasión microvascular), observándose resultados equiparables a Milán (158). En la figura 4 podemos observar el concepto de "metroticket",

aportado por los autores, en el que la supervivencia del paciente varía en función del "ticket" que tenga (tamaño del tumor en el eje X y el número de nódulos en el eje Y). Mediante el uso de este lenguaje de tamaño y número y siguiendo el llamado paradigma del billete de metro, cada punto del gráfico representa la "ciudad" de origen. Cuanto más largo es el "viaje" lejos de los límites convencionales (por ejemplo, tamaño de los nódulos), mayor será el precio del "ticket" (por ejemplo, reducción de la supervivencia esperada del paciente).

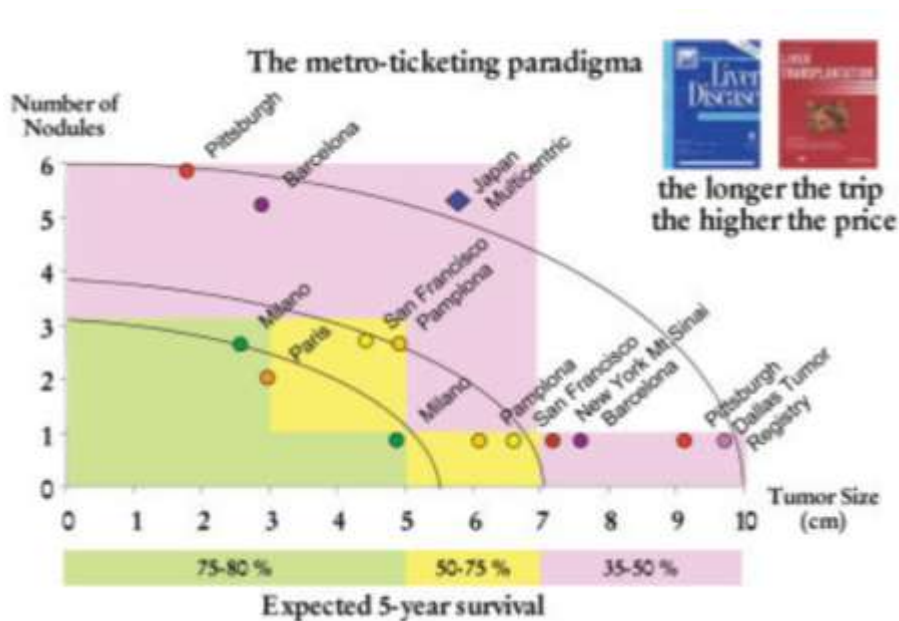


Figura 5. Concepto de metroticket. <http://www.CHC-olt-metroticket.org>

Cualquier futura expansión de los criterios debería mantener una supervivencia global $\geq 50\%$ a los 5 años (159). En el Documento de Consenso Español sobre diagnóstico y tratamiento del CHC, de 2016, las conclusiones finales a este respecto son claras " *la expansión de criterios no está recomendada excepto que se realice en áreas donde no exista escasez de donantes o en el contexto de un protocolo de investigación*" (11).

Es cada vez más creciente el interés de los grupos de trasplante por el llamado "downstaging". Se ha observado que en pacientes, que sobrepasan los criterios de Milán y a los que se ha tratado con alguna técnica locoregional (RF, QETA)

presentan una buena respuesta tras el trasplante hepático, de tal manera que la respuesta al tratamiento local podría ser un marcador biológico de menor agresividad. Yao et al, en 2015 publicaron un estudio sobre un protocolo de estadificación descendente "downstaging" usando QETA, RF y/o inyección percutánea de alcohol, informando una supervivencia a 1 año de 96,2% y del 92,1% a los 4 años, en pacientes a los que se realizó trasplante hepático, con supervivencia libre de recurrencia de 25 meses (160). Otros grupos han publicado también buenos resultados (177-179) . Varios estudios, además de los parámetros radiológicos, valoran las concentraciones séricas de AFP para la evaluación del downstaging (180, 181). Actualmente, y de acuerdo al Consenso Internacional de 2009 (148), una vez que un tumor se ha reducido satisfactoriamente con un criterio aceptable, se recomienda un período mínimo de observación de 3 meses antes de considerar el trasplante hepático. Sin embargo, las series siguen teniendo bajo número de pacientes, no está bien definido el "downstaging" ni a qué pacientes hay que aplicarlo y el seguimiento es escaso.

La utilización de donante vivo para trasplante hepático, en pacientes cirróticos con CHC, es una alternativa para algunos los pacientes, evitando el riesgo de evolución del tumor en lista de espera. En los pacientes que cumplen los criterios de Milán, la tasa de supervivencia a 5 años con donante vivo es del 78%. Debido a que no compiten con otros pacientes, muchos centros ofrecen también esta opción a pacientes con CHC que están más allá de los criterios de Milán, con tasas de supervivencia a 5 años de hasta el 60% (139).

Se estima que la recidiva del CHC tras el trasplante hepático, es 15-20%, a pesar de los criterios utilizados y de una mejoría en la estadificación preoperatoria. Numerosos estudios han identificado una serie de factores en relación con la recidiva tumoral tras el trasplante hepático. Iwatsuki et al, en 1991 ya identifican como factores de riesgo la presencia de ganglios linfáticos afectados y la invasión vascular. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por numerosos autores, los cuales también han identificado otros factores de riesgo de recidiva como el tamaño del tumor > 5 cm, la

diferenciación tumoral, el número y volumen total de tumores, la localización bilobar o los niveles de AFP elevados (166–170).

Tras realizar el trasplante hepático es necesario un régimen de inmunosupresión adecuado. Los primeros inmunosupresores que consiguieron aumentos significativos en la supervivencia del paciente y del injerto después del trasplante hepático fueron los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, Tacrólimus). Desafortunadamente, estos compuestos causan, con frecuencia, complicaciones importantes e incluso favorecen el desarrollo de tumores (171). La investigación de agentes inmunosupresores que minimicen el riesgo de recurrencia de CHC condujo a la aplicación de los inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR es una quinasa que está implicada en varios procesos oncogénicos, como el crecimiento y la proliferación celular, en la angiogénesis y en la modulación de la carcinogénesis hepatocelular. El primer fármaco imTOR fue la rapamicina, hoy en día sustituido por sirólimus y everólimus. El tratamiento con imTOR ha sido estudiado tanto para la prevención de la recidiva tumoral, en pacientes de alto riesgo (invasión vascular, invasión capsular, tamaño >5 cm), como para el tratamiento una vez ocurrida la recidiva, junto a ICN, sorafenib o solo (172).

En el trabajo de Cholangitas et al, en 2014 (173) los pacientes tratados con imTOR tienen una supervivencia libre de enfermedad mayor que aquellos tratados con ICN. Por su parte Ferreiro et al, en 2015 (174) encuentra que los pacientes con alto riesgo de recidiva del CHC tratados con imTOR presentan una mejor supervivencia global y una menor tasa de recurrencia a 2 y 5 años. Finalmente, un reciente ensayo de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto concluyó que el empleo de sirólimus aunque no mejora la supervivencia libre de enfermedad más allá de los 5 años si tiene un beneficio evidente en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en los primeros 3 a 5 años, especialmente en pacientes de bajo riesgo (175).

Con respecto al tratamiento con imTOR en pacientes en los que ha recidivado el CHC después del trasplante, hay pocos estudios con un número muy

limitado de pacientes. Destacamos el trabajo de Gómez-Martín et al, en el que asocia sirólimus con sorafenib, concluyendo que la administración de ambos fármacos podría ser eficaz a pesar de la toxicidad (176).

2.7.3. Otros tratamientos

En los pacientes cirróticos con CHC en los que no esté indicada la resección hepática o el trasplante, en función de su estadio (Estadio intermedio BCLC B, C y D) se han propuesto tratamientos no quirúrgicos como la ablación percutánea, la quimioembolización arterial (QETA) y el uso de fármacos sistémicos como Sorafenib.

Los tratamientos ablativos percutáneos incluyen la RF, la inyección percutánea de alcohol y la ablación por microondas. La técnica de referencia actual es la RF. Los distintos estudios de la literatura indican que alcanza un porcentaje de necrosis tumoral superiores a los obtenidos con la quimioembolización (QETA) (150), alcanzando una respuesta completa en el 80% de los pacientes con tumores <3 cm, 50% con tamaños de entre 3-5 cm, asociándose a una supervivencia a 5 años del 40-70% (177). La inyección percutánea de alcohol se reserva para localizaciones complejas (cerca de vasos principales, por el efecto disipador de calor) o cuando existe una mínima actividad tumoral después de la RF. Con respecto a la ablación por microondas, su uso aun no está generalizado, no hay estudios que demuestren superioridad frente a la RF. Su ventaja, frente a ésta es que no se afecta por la proximidad de vasos cercanos al tumor que "disipen" el calor (178). La recurrencia es muy elevada con cualquiera de estas técnicas ablativas pudiendo alcanzar el 80% a los 5 años (179).

El hepatocarcinoma es un tumor con una vascularización fundamentalmente arterial. Este hecho es la base del tratamiento de la quimioembolización transarterial (QETA), para ello se localiza las ramas nutricias de CHC, se realiza la infusión intraarterial de un fármaco citotóxico seguido de una embolización de los vasos nutricios del tumor lo que dará lugar a un intenso

efecto citotóxico además del propio de la isquemia producida por la embolización.

La QETA es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad en estadios intermedios (estadio B de la clasificación BCLC) y es el único tratamiento que ha demostrado beneficio en cuanto a la supervivencia (14, 186).

Está indicada, por tanto, en tumores de gran tamaño no candidatos a cirugía, como tratamiento puente en pacientes a la espera de recibir un trasplante, para reducir la estadificación del CHC y cumplir los criterios de trasplante (20). El agente quimioterápico utilizado más recientemente son microesferas sintéticas cargadas de adriamicina y las partículas embolígenas más usadas son el Gelfoam® y micropaticulas de polivinilo alcoholico (181). Está contraindicada en pacientes con descompensación cirrótica, afectación de ambos lóbulos hepáticos, reducción del flujo portal por trombosis, fistula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilioentérica o stent biliar y un aclaramiento de creatinina <30ml/min. No está exenta de complicaciones (dolor, fiebre, elevación de transaminasas, abscesos hepáticos, colecistitis isquémica e incluso la muerte. La mortalidad en relación con el tratamiento es del 2-3% (20). La técnica de embolización "soft" es semejante a la QETA, pero en ella sólo se induce isquemia mediante la embolización partículas, sin llevar quimioterapia. Se ha asociado con menos efectos adversos (104).

2.7.3.Otros tratamientos

Se han valorado otros tratamientos locorregionales entre los que destacan la radioembolización intratumoral con Ytrium 90 (182), la radioterapia estereotáxica y la radioterapia de intensidad modulada (183).

Por último, sorafenib, un inhibidor multiquinasa con acción antiangiogénica y antiproliferativa, es el tratamiento de elección en pacientes cirróticos con CHC avanzado (estadio BCLC C) y es el único tratamiento con impacto en la supervivencia del paciente. En 2 ensayos clínicos internacionales ("ensayo SHARP", en Europa y América, y el "Estudio Asia-Pacífico", en el sudeste

asiático), este fármaco demostró un aumento de la supervivencia y del tiempo hasta progresión radiológica, de forma estadísticamente significativa (184,185). La Guía de Práctica Clínica de EASL–EORTC de 2012 recomienda el empleo de sorafenib en los pacientes con una función hepática bien preservada (clase A de Child-Pugh) y con tumores avanzados (BCLC C) o en aquellos en los que los tumores progresan con los tratamientos locorregionales. Se recomienda mantener el tratamiento con sorafenib al menos hasta la progresión (84)

3. Hipótesis

Basándonos en la revisión de la literatura anteriormente expuesta se evidencia que el trasplante hepático es, en la actualidad, el mejor tratamiento disponible para algunos pacientes cirróticos portadores de carcinoma hepatocelular.

Con el objetivo de optimizar la supervivencia del paciente y disminuir la recidiva de la enfermedad, después del trasplante, es necesario la aplicación de unos estrictos criterios de selección.

La hipótesis en la que se basa este trabajo es que existen factores pronósticos en relación con el paciente, el tumor y los tratamientos aplicados pre y postrasplante que condicionan los resultados del trasplante hepático en pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular

4. Objetivos

El objetivo de este trabajo de Tesis Doctoral fue doble.

1. Analizar la evolución de las características del CHC y el resultado del trasplante hepático en pacientes cirróticos con CHC a lo largo de 3 décadas.
2. Estudiar la tasa de recidiva tumoral, los factores de riesgo asociados a recidiva y la repercusión sobre la misma, así como la supervivencia global de nuestra serie.

5. Materiales y métodos

5.1. Diseño del estudio

Se plantea un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal de los resultados del trasplante hepático en los pacientes que presentan un carcinoma hepatocelular sobre cirrosis hepática.

5.2. Población

Entre Marzo de 1986 y Diciembre de 2014, en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, 712 pacientes cirróticos recibieron, consecutivamente, un trasplante hepático.

El seguimiento mínimo de los pacientes es de 2 años .

5.3. Criterios de inclusión

- Pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular en la pieza de explante.

5.4. Definición de las variables analizadas en el estudio

Variables epidemiológicas

Sexo receptor: Variable dicotómica que define el sexo del paciente (hombre/mujer).

Edad receptor: edad del paciente, medida en años, el día de la intervención

Fecha de nacimiento

Fecha del trasplante: Día en que se realiza el trasplante hepático al paciente

Fecha de inclusión en lista de espera: Día que el paciente fue incluido en la lista oficial de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

Tiempo en lista de espera: tiempo, en días, que han transcurrido desde la inclusión en lista de espera hasta la realización del trasplante hepático.

Días de ingreso: Tiempo, en días, desde el trasplante hepático hasta el alta hospitalaria o éxitus del paciente.

Incidental: Variable dicotómica (sí/no) que recoge si el carcinoma hepatocelular fue diagnosticado de forma incidental, es decir, objetivado en el

examen histológico de la pieza de hepatectomía, sin que hubiera un diagnóstico preoperatorio de CHC

Etiología de la cirrosis hepática: Indica la causa que origina la enfermedad hepática sobre la que se desarrolla el carcinoma hepatocelular. Incluye las siguientes variables

Virus C: Variable dicotómica (sí/no) que recoge si la causa de la enfermedad hepática ha sido el virus de la hepatitis C

Genotipo virus C: Variable cualitativa nominal que recoge el genotipo del virus C causante de la enfermedad hepática. Puede ser 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4 ó 5

Virus B: Variable dicotómica (sí/no) que recoge si la causa de la enfermedad hepática ha sido el virus de la hepatitis B

Alcohol: Variable dicotómica (sí/no) que recoge si la causa de la enfermedad hepática ha sido el alcohol

Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): Variable dicotómica (sí/no) que recoge si el paciente presenta VIH.

Otras causas: Variable cualitativa nominal que recoge otras etiologías causantes de la enfermedad hepática.

VARIABLES FUNCIONALES

Estadio Child-Turcotte-Pugh pretrasplante: Variable cualitativa ordinal que define el estadio funcional pretrasplante del paciente, al entrar en lista de espera. Lo diferenciamos en A, B o C, con un sistema de puntuación recogido en el apartado de introducción.

Estadio Child-Turcotte-Pugh al trasplante: Variable cualitativa ordinal que define el estadio funcional el día del trasplante. Lo diferenciamos en A, B o C, con un sistema de puntuación recogido en el apartado de introducción.

MELD pretrasplante: Variable cuantitativa discreta que recoge la puntuación MELD (Model for End-stage Liver Disease score), calculada a partir de los niveles de bilirrubina, creatinina e INR, en el momento de su ingreso en la lista de espera.

MELD pretrasplante: Variable cuantitativa discreta que recoge la puntuación MELD (Model for End-stage Liver Disease score), calculada a partir de los niveles de bilirrubina, creatinina e INR, en el momento del trasplante

Variables relacionadas con el diagnóstico de CHC

Alfafetoproteína (AFP): Variable cuantitativa continua que recoge el nivel del marcador alfafetoproteína sérico preoperatorio. Se mide en ng/ml. Se ha recogido el valor de la AFP más alto previo al trasplante hepático. Consideramos un valor no patológico cuando es menor de 10 ng/ml y un valor significativo cuando es mayor de 200 ng/ml.

ECO (ECO): Variable cualitativa dicotómica(sí/no) que expresa si se le ha realizado ECO hepática preoperatoria diagnóstica de CHC.

Número de nódulos en la ECO: Variable cuantitativa discreta que recoge el número de nódulos que se identificaron en la ECO preoperatoria.

Tamaño del nódulo mayor en la ECO: Variable cuantitativa continua que expresa, en centímetros, el tamaño del nódulo mayor observado en la ECO

Tomografía axial computerizada (TC) : Variable cualitativa dicotómica que expresa si al paciente se le realizó o no una tomografía axial computerizada preoperatoria diagnóstica de CHC.

Número de nódulos en la tomografía axial computerizada: Variable cuantitativa discreta que recoge el número de nódulos que se identificaron en la TAC preoperatoria.

Tamaño del nódulo mayor en la tomografía axial computerizada: Variable cuantitativa continua que expresa, en cm, el tamaño del nódulo mayor observado en la TAC

Resonancia magnética (RM): Variable cualitativa dicotómica que recoge si al paciente se le realizó o no una resonancia magnética preoperatoria diagnóstica de CHC.

Número de nódulos en la resonancia magnética: Variable cuantitativa discreta que recoge el número de nódulos que se identificaron con esta técnica.

Tamaño del nódulo mayor en la resonancia magnética: Variable cuantitativa continua que expresa, en cm, el tamaño del nódulo mayor observado con esta técnica

Arteriografía-lipiodol: Variable cualitativa dicotómica que recoge si al paciente se le realizó o no una arteriografía con lipiodol preoperatoria diagnóstica de CHC.

Número de nódulos en la arteriografía: Variable cuantitativa discreta que recoge el número de nódulos que se identificaron en la arteriografía preoperatoria.

Tamaño del nódulo mayor en la arteriografía: Variable cuantitativa continua que expresa, en cm, el tamaño del nódulo mayor observado en la arteriografía.

Biopsia: Variable cualitativa dicotómica que recoge si al paciente se le realizó o no una biopsia preoperatoria diagnóstica de CHC.

Criterios de Milán: : Variable cualitativa dicotómica que expresa si el paciente cumple los criterios de Milán, recogidos en el apartado de Introducción, en el momento de su inclusión en lista de espera

- 1 nódulo único ≤ 5 cm
- ≤ 3 nódulos, ninguno de ellos de tamaño mayor de 3 cm.

Criterios de California San Francisco a la inclusión: Variable cualitativa dicotómica que expresa si el paciente cumple los criterios de San Francisco-California (USFC), recogidos en el apartado de Introducción, en el momento de su inclusión en lista de espera

- 1 nódulo único ≤ 6.5 cm
- ≤ 3 nódulos, siendo el mayor de menos de 4,5 cm y no sumando más de 8 cm entre todos.

Variables de tratamiento en lista de espera

Etanolización: Variable cualitativa dicotómica (sí/no) que recoge si se realizó alcoholización de la lesión durante el tiempo en lista de espera

Etanolización-Número de sesiones: Variable cuantitativa discreta que refleja el numero de sesiones de alcoholización del CHC que se realizaron durante el tiempo en lista de espera.

Quimioembolización transarterial (QETA) Variable cualitativa dicotómica (sí/no) que recoge si se realizó QETA durante el tiempo en lista de espera

Quimioembolización transarterial (QETA)-Número de sesiones: Variable cuantitativa discreta que refleja el número de sesiones de QTEA/TACE que se realizaron durante el tiempo en lista de espera.

Radiofrecuencia (RF) Variable cualitativa dicotómica (sí/no) que recoge si se realizó radiofrecuencia de la lesión durante el tiempo en lista de espera.

Radiofrecuencia -Número de sesiones: Variable cuantitativa discreta que refleja el número de sesiones de radiofrecuencia que se realizaron durante el tiempo en lista de espera.

Cirugía previa: Variable cualitativa dicotómica (sí/no) que recoge si se realizó alguna cirugía sobre la lesión durante el tiempo en lista de espera

Variables en relación con el trasplante hepático

Variables en relación con el donante

Grupo ABO donante: variable cualitativa nominal que refleja el grupo sanguíneo del donante y puede ser O, A, B O AB

Sexo donante: : variable cualitativa dicotómica que define el sexo del donante

Edad donante: edad del donante, medida en años.

Tipo de donante: variable cualitativa dicotómica que define el tipo de donante cadáver y puede ser cadáver en muerte encefálica o cadáver con muerte cardíaca (asistolia). En nuestra serie sólo se contempla el donante en asistolia tipo Maastrich III

HBcAc: variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge la presencia o no, en el donante, de anticuerpos contra el core del virus de la hepatitis B.

HBsAc: variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge la presencia o no, en el donante, de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Variables en relación con la técnica y tiempos quirúrgicos

Solución de preservación: variable cualitativa dicotómica que recoge el tipo de solución de preservación empleada para la extracción y mantenimiento del hígado donando. Puede ser Wisconsin o Collins.

Tiempo de isquemia fría: variable cuantitativa discreta que mide el tiempo, en minutos, desde que se realiza el clampaje aórtico en el donante hasta que se realiza el desclampaje en el receptor

Tiempo de fase anhepática: variable cuantitativa discreta que mide el tiempo, en minutos, desde que se realiza el clampaje vascular en el receptor hasta el desclampaje en el mismo

Tiempo total de cirugía: variable cuantitativa discreta que mide el tiempo, en minutos, desde que dura la intervención quirúrgica en el receptor

Consumo de hemoderivados, variable cuantitativa discreta que recoge el número de unidades de concentrados de hematíes, plasma, pool de plaquetas y crioprecipitados que han sido necesarios durante la intervención quirúrgica

Reoperaciones precoces variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si se ha realizado alguna intervención en el postoperatorio inmediato

Variables en relación con la inmunosupresión

Ciclosporina oral, Ciclosporina intravenosa, Ciclosporina neoral, Azatioprina, prednisona, OKT3, Suero antilinfocítico ATG, Anti IL-2 (Daclizumab, Baxilisimab), Mofetilmicofenolato (MMF), Tacrólimus, inhibidores de mTOR (mammalian Target of Rapamycin) que incluyen a Sirólimus y Everolimus: Conjunto de variables cualitativas dicotómica (si/no) que recogen la inmunosupresión recibida por el paciente.

Niveles de inhibidores de mTOR (imTOR): variable cuantitativa continua que recoge los niveles medios de imTOR durante el tiempo de tratamiento

Tiempo de inhibidores de mTOR: variable cuantitativa continua que recoge el tiempo que el paciente ha estado en tratamiento con imTOR

Variables en relación con complicaciones postoperatorias

Complicaciones quirúrgicas, complicaciones biliares, complicación venosa, complicación arterial: Conjunto de variables cualitativas dicotómica (si/no) que recogen si ha habido complicaciones en relación con la técnica quirúrgica

Tipo de complicación biliar: Conjunto de variables cualitativas nominales que expresan el tipo de complicación biliar (cálculos, estenosis, fistula salida de Kehr, necrosis, obstrucción)

Tipo de complicación venosa: Conjunto de variables cualitativas nominales que expresan el tipo de complicación vascular venosa (estenosis, trombosis)

Tipo de complicación arterial: Conjunto de variables cualitativas nominales que expresan el tipo de complicación vascular arterial (aneurisma, estenosis, trombosis, rotura)

Rechazo: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge la presencia de rechazo al injerto

Bolus esteroides: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si han administrado corticoides en el rechazo

Numero de bolus: Variable cuantitativa discreta que expresa el numero de bolus de esteroides que ha precisado para tratar el rechazo

Uso de anticuerpos antimonoclonales: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si ha si han administrado anticuerpos monoclonales en el rechazo.

Cambio de inmunosupresor: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si ha sido necesario el cambio de inmunosupresor

Infección bacteriana: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si ha habido una infección bacteriana

infección vírica Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si ha habido una infección vírica

Infección fúngica Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si ha habido una infección fúngica

Variables en relación con la anatomía patológica

Tumor en el explante: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si hay presencia del tumor en el hígado explantado.

Número de nódulos: variable cuantitativa discreta que expresa el numero nódulos encontrados en el explante.

Tamaño tumor variable cuantitativa continua que expresa el tamaño, medido en cm, del mayor de los tumores encontrados en el explante.

Localización: Variable cualitativa que recoge si la localización del/los tumores (unilobar, bilobar).

Criterios de Milán en el explante: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si los hallazgos en el explante cumplen con los Criterios de Milán, más arriba indicados.

Afectación capsula macroscópica: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si el tumor invade macroscópicamente la cápsula.

Afectación cápsula microscópica: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si el tumor invade microscópicamente la cápsula.

Afectación linfovascular: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si el tumor invade vasos sanguíneos o linfáticos.

Afectación ganglionar: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si el tumor invade ganglios linfáticos.

Satelitosis: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si el tumor presenta otros tumores "satélites" al mismo.

Necrosis: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge si la lesión presenta necrosis tumoral.

% de necrosis: Variable cuantitativa continua que expresa el porcentaje de necrosis tumoral del hepatocarcinoma.

Diferenciación del tumor: Variable cualitativa discreta que recoge el grado de diferenciación tumoral del hepatocarcinoma (bien, moderado, mal e indiferenciado).

TNM: Variable cualitativa discreta que recoge el estadio TNM del tumor según la clasificación UICC pTNM.

Variables en relación con el seguimiento

Estatus: Variable cualitativa nominal que recoge la situación, al cierre del seguimiento, de los pacientes estudiados. Consideramos 5 opciones: vivos sin recidiva del CHC, vivos con recidiva del CHC, muertos sin recidiva, muertos con recidiva y perdidos en el seguimiento (a los que consideramos como vivos a los pacientes que permanecen vivos en la fecha en que se perdieron).

Causas de muerte: Variable cualitativa nominal que recoge las posibles causas de muerte de los pacientes estudiados. Consideramos 4 opciones: recidiva del tumor, recidiva de la enfermedad de base, causas medicas y tumor de novo.

Recidiva tumoral: Variable cualitativa dicotómica (si/no) que recoge la presencia o no de recidiva tumoral durante el período de seguimiento.

Tiempo de recidiva: variable cuantitativa discreta que recoge el tiempo de aparición de la recidiva, en meses, desde la fecha del trasplante hasta su confirmación en alguna prueba de imagen.

Lugar de recidiva: Variable cualitativa nominal que recoge el lugar de recidiva del hepatocarcinoma, diferenciando entre localización hepática, extrahepática o en ambas.

Fecha última revisión: es la fecha en que el paciente ha sido visto por última vez en consulta o la fecha de su fallecimiento.

5.5. Diseño estadístico del estudio

Realizamos un análisis descriptivo de las variables de trabajo indicadas más arriba, Igualmente, se realiza análisis de la supervivencia global y la recidiva tumoral tras el trasplante hepático, así como, un análisis de los factores de riesgo de recidiva tumoral que condicionan la supervivencia global de los pacientes cirróticos trasplantados con carcinoma hepatocelular. Estudiamos, asimismo, la concordancia entre las pruebas de imagen y los resultados anatomo patológicos.

El análisis descriptivo se ha realizado mediante la obtención de las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y con la media y desviación estándar, o mediana y percentiles 25 y 75 en las variables numéricas.

Se ha llevado a cabo un análisis de tiempo hasta la recidiva, definiendo el momento inicial como la fecha del trasplante y la fecha final, la fecha de recidiva en aquellos pacientes que la hicieron. Aquellos que terminaron el seguimiento sin recidivar, se consideraron censuras. La muerte sin que se haya presentado recidiva previamente hace que la observación de la recidiva sea imposible. Así pues, la muerte sin recidiva es un evento de riesgo competitivo para la variable de valoración de recidiva. Con el empleo de técnicas específicas para el análisis de los riesgos competitivos se asegurará que los resultados no estén sesgados y puedan interpretarse correctamente. La

estimación de la probabilidad de recidiva se ha llevado a cabo mediante obtención de la función de incidencia acumulada (Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data*. 1.aed. New York: Wiley;1980.). Los modelos de regresión para estimar la asociación de variables con el tiempo hasta la recidiva, se han llevado a cabo con el modelo de Fine y Gray (Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496-509). En estos modelos, los coeficientes muestran riesgos de subdistribución (SHR).

Se ha desarrollado un análisis adicional, con los resultados de interés “supervivencia global”. El evento de interés es muerte por todas las causas. Todos los demás pacientes son considerados censuras. Las curvas de supervivencia se han obtenido mediante método de Kaplan-Meier y los modelos de regresión, mediante modelo de asunción de riesgos proporcionales de Cox, obteniéndose Hazard Ratios (HR) como estimadores de riesgo.

Todos los coeficientes estimados se muestran junto a sus respectivos intervalos de confianza. El nivel de significación se fija en 0.05. El paquete estadístico utilizado es Stata/IC v.14.2. (StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP.)

6. Resultados

6.1. Población estudiada

Desde que en Marzo de 1986 se abrió el Programa de Trasplante Hepático en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, hasta Diciembre de 2014, un total de 712 pacientes han recibido un primer trasplante hepático.

Durante el período de estudio, se realizó trasplante hepático en 160 pacientes con CHC sobre cirrosis. En 135 (84,3%) pacientes se realizó el diagnóstico de CHC antes del trasplante. En 4 pacientes de este grupo, a los que se trató el tumor durante el tiempo en lista de espera, no se halló viabilidad tumoral en la pieza de hepatectomía. En los 25 pacientes restantes (15,7%) el CHC se diagnosticó en el estudio del explante. En la figura 6 se muestra el diagrama de flujo de los pacientes estudiados

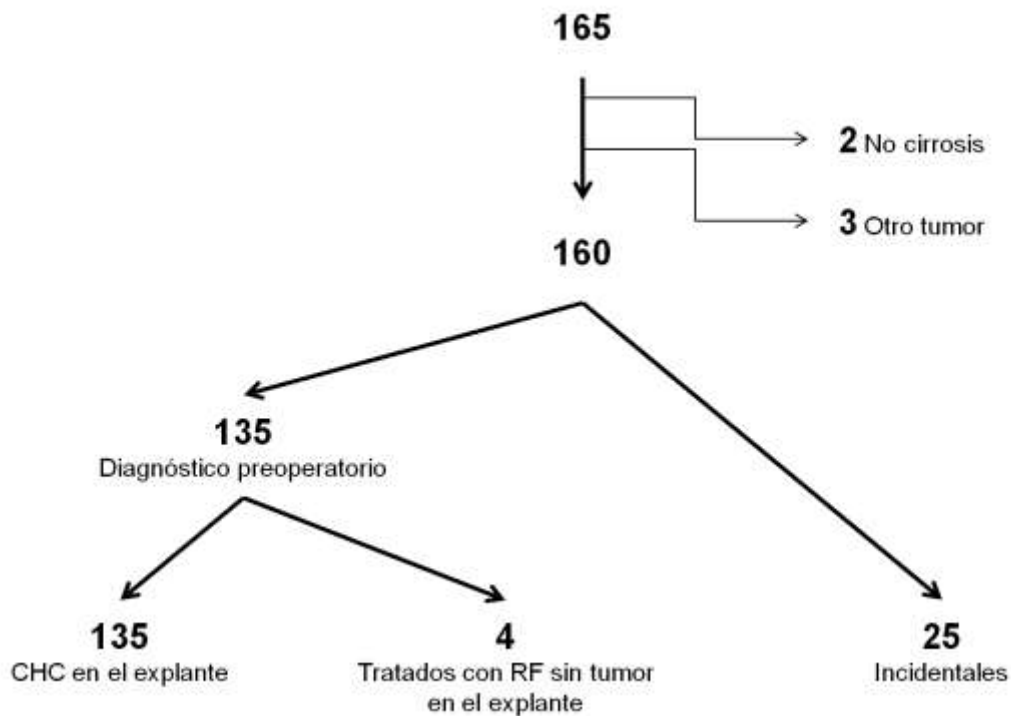


Figura 6. Diagrama de flujo de los pacientes estudiados

La figura 7 muestra la evolución temporal de la realización del trasplante hepático por CHC sobre cirrosis. En efecto, de un 6,71% de pacientes trasplantados con un CHC en el primer periodo de tiempo, se ha multiplicado por más de 6 veces (40,9%) la presencia de CHC en el hígado explantados. De los 25 casos de CHC diagnosticados en el explante, 8 de ellos se

diagnosticaron en el primer período (40%), un 19,6% (12 pacientes) en el segundo período y un 7,4% (5 pacientes) en el tercer período.

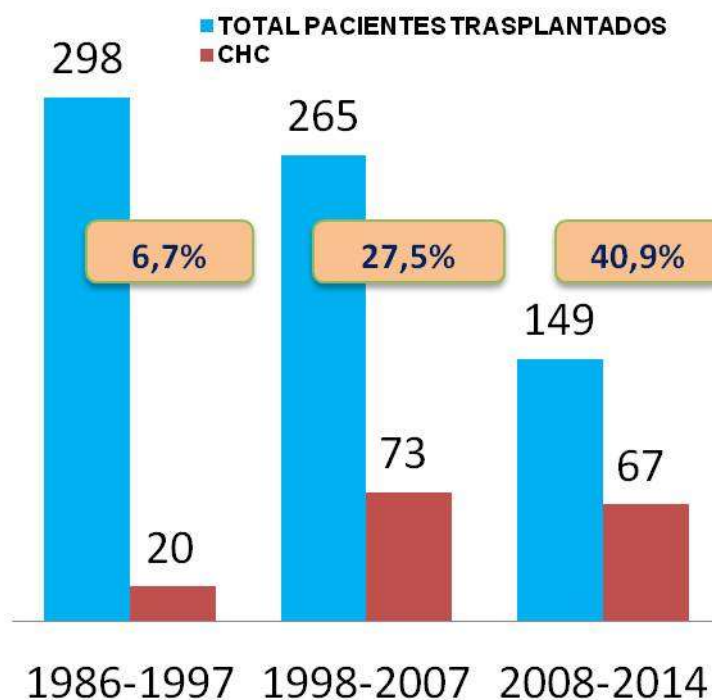


Figura 7. Evolución temporal de trasplante hepático por CHC sobre cirrosis a lo largo de tres períodos de tiempo.

La edad media de los pacientes en el momento del trasplante hepático fué de $55,8 \pm 8,56$ años (rango 22-73). El 84,4% de los pacientes fueron hombres con una edad media de 55,3 años, el 15,6% fueron mujeres con una edad media de 58,6 años, sin que hubiese diferencias significativas entre ambos sexos.

En cuanto a la etiología de la cirrosis, la principal causa en nuestra serie fue por VHC (63,37%), siendo el genotipo 1b el más frecuente (69,1%), seguido del 1a (20,2%) y el 3 (10,7%), La etiología alcohólica es la segunda causa más frecuente (21,25%), seguido del VHB (8,75%). Hasta en un 15% de los pacientes se identificaron dos causas de cirrosis.

La tabla 5 muestra la distribución de los pacientes en función de la etiología de la cirrosis.

Tabla 5. Etiología de la cirrosis hepática.

Etiología	n (%)
VHC	103 (64,37) VHC solo 83 VHC + alcohol 16 VHC + otros 4
VHB	14 (8,75) VHB solo 10 VHB + alcohol 2 VHB + delta 2
Alcohol	34 (21,25)
Hígado graso no alcohólico	2 (1,25)
Criptogénica	7 (4,35%)

De los 4 pacientes que aparecen en tabla 5 como "VHC+ otros", 2 eran portadores de VIH, en un caso se asoció a hemocromatosis y en otro a déficit de alfa1 antitripsina.

Estudio funcional de la cirrosis

Estudiamos el estadio Child Turcotte Pugh y el MELD (Model for End-stage Liver Disease score) en nuestros pacientes en dos momentos diferenciados: en el momento de su inclusión en lista de espera y en el momento del trasplante hepático. En la tabla 6 se recoge la distribución de los pacientes en función de clase funcional Child-Pugh y de su puntuación MELD. La mayoría de los pacientes se trasplantan en una clase B o C de Child y con una puntuación media de MELD de 14 ± 5 .

Tabla 6 Clasificación de los pacientes según Child-Pugh y puntuación MELD a su inclusión en lista de espera de trasplante y en el momento del trasplante.

	Inclusión en LE n = 160 (%)	Al trasplante n= 160 (%)
Child A	64 (40)	62 (38,7)
Child B	77 (48,1)	74 (46,3)
Child C	19 (11,8)	22 (13,7)
MELD media n= 160 (rango)	$14 \pm 5(6-24)$	$14 \pm 5 (6-27)$

6.2 Diagnóstico de CHC

Alfafetoproteína (AFP)

Se tomó como valor para este estudio el mayor de los recogidos en la historia clínica del paciente, en el diagnóstico de sospecha inicial y antes de haber sido tratado el CHC. El rango de valor fue de 1,2 a 51.171, con un valor medio de 551,80 ng/ml. La mediana (percentil 50) fue de 13,3 ng/ml. Categorizamos a los pacientes en tres grupos, tomando como referencia el punto de corte en 200 ng/ml. El 43,1% (57 pacientes) tenía niveles de AFP inferiores a 10 ng/ml, el 44,7% (59 pacientes) entre 10 y 200 ng/ml y un 12,2% (16 pacientes) más de 200 ng/ml.

Pruebas radiológicas

En la tabla 7 se recogen las pruebas radiológicas empleadas en 135 pacientes con diagnóstico de CHC previo al trasplante. Las técnicas empleadas fueron ECO, TAC, RM y arteriografía lipiodol. En todas ellas se determinó el número de nódulos hallados y el tamaño del mayor de los nódulos.

Tabla 7. Características del diagnóstico radiológico del CHC

	N (%)	Nº de nódulos					Tamaño (cm)
		Media (DS)	1	2	3	>3	
ECO	125 (92,5)	1,14 (0,55)	103	16	6	0	2,7 ± 1,2
TAC	97 (71,8)	1,30 (0,82)	71	17	7	2	3 ± 1,4
RM	101 (74,8)	1,34 (0,72)	72	21	7	1	2,8 ± 1,4
Art -lipiodol	29 (21,4)	1,30 (0,72)	19	8	2	0	2,9 ± 1,2

Se realizó ECO en 125 pacientes (92,5%), TAC en 97 pacientes (71,8%) y RM en 101 pacientes (74,8%). La arteriografía lipiodol tan solo fue empleada en el 21,4%, en las primeras etapas como método diagnóstico y de tratamiento y posteriormente sólo como tratamiento (para la realización de QETA).

En todas las pruebas radiológicas se identificó mayoritariamente un único tumor y sólo en un bajo porcentaje de casos se observaron más de tres nódulos. La media de nódulos observado con ECO fue de 1,14 (DE 0,55) y esta prueba identificó un nódulo único en 103 pacientes. La media de nódulos

observado con TAC fue de 1,30 (DE 0,82) e identificó un nódulo solitario en 71 pacientes. La RM identificó una media de 1,34 (DE 0,72) identificando un único nódulo en 72 pacientes. Cuando el paciente era portador de más de 3 nódulos, éstos fueron identificados por RM y TAC.

Biopsia

Se confirmó el diagnóstico anatomopatológico de CHC mediante punción aspiración de aguja fina (PAAF) en 39 pacientes (24,3%) en los que tenían un diagnóstico dudoso en las pruebas de imagen.

Cumplimiento de criterios de Milán radiológicos

De los 135 pacientes estudiados con diagnóstico pretrasplante de CHC, 121 (89,6%) cumplieron, desde el punto de vista radiológico, los criterios de Milán. De los 14 pacientes restantes, 11 (10%) cumplían criterios de la UCSF y los restantes estaban fuera de ambos (figura 8)

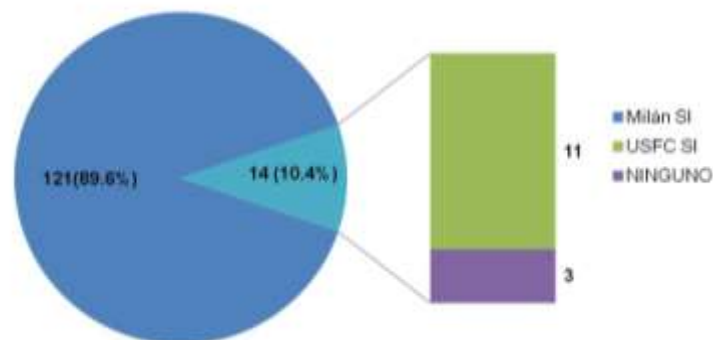


figura 8. Cumplimiento de criterios de Milán en 135 pacientes con diagnóstico radiológico de CHC

6.3 Tratamiento del CHC en lista de espera

Durante el tiempo en lista de espera para el trasplante hepático, se realizó tratamiento sobre el CHC a 97 pacientes de los 135 con diagnóstico de CHC. De ellos, el 90,6% recibió un único tratamiento y al 9% de los pacientes se les aplicó dos tratamientos (tabla 8). La radiofrecuencia (RF) fue la técnica utilizada en 59 pacientes (60,8%), la quimioembolización transarterial (QETA) se aplicó en 21 pacientes (21,6%) y la etanolización en 8 pacientes (8,24%).

pacientes se trataron mediante RF y quimioembolización, 1 con etanolización y quimioembolización y otro mediante etanolización y RF. Se hizo resección hepática previa al trasplante en 1 paciente, que posteriormente recidivó a los 3 años, siendo incluido en lista de trasplante en nuestro centro.

Tabla 8. Tipo de tratamiento del CHC en lista de espera

Tipo de tratamiento	n =97 (%)
RF	59 (60,8)
QETA	21 (21,6)
Etanolización	8 (8,2)
RF +QETA	7 (7,2)
RF +etanolización	1 (1,1)
QETA + etanolización	1 (1,1)

6.4 Tiempo en lista de espera

La media de tiempo en lista de espera fue de $6,2 \pm 6$ meses (0-32 meses).

6.5 Trasplante hepático

La edad media de los donantes fue de $54,5 \pm 22,6$ años (rango 5-88). Por otra parte, el 57,3% de los pacientes fueron hombres con una edad media de 50,1 años. La edad media de las donantes mujeres fue de 59,6 años sin que hubiese diferencias significativas entre ambos sexos. Respecto al tipo de donante, el 97,4% de los hígados procedían de donante en muerte encefálica.

4 hígados fueron de donantes en muerte cardíaca, tipo Maastrich III

Las características técnicas del trasplante, se describen en la tabla 9

tabla 9. Características técnicas del trasplante hepático

	Media	DE	Min	Max
Tiempo total cirugía (minutos)	351	98,8	210	660
Isquemia fría (minutos)	290,5	114,1	70	750
Fase anhepática (minutos)	62	30,9	30	310
Concentrados hematíes (Unidades)	6	7,2	0	42
Plasma (Unidades)	13	11,4	0	71
Plaquetas (Pool)	3	4,4	0	24
Crioprecipitados (Unidades)	0,23	1,3	0	10

En la tabla 10 se resumen las complicaciones tanto quirúrgicas como médicas en los pacientes de nuestra serie (160 pacientes)

tabla 10 . complicaciones postoperatorias

Complicaciones post-trasplante n (%)	
Complicaciones quirúrgicas	n (%)
Precoz	10 (6,25)
Hemoperitoneo	7 (4,3)
Trombosis arterial	1 (0,6)
Coleperitoneo	1 (0,6)
Perforación intestinal	1 (0,6)
Tardía	22 (35)
Complicaciones biliares 37 (23,1)	
Estenosis	22 (57,1)
Fístula	13 (37,1)
Salida Kehr	2 (5,7)
Complicaciones vena porta 6 (3,7)	
Estenosis	3 (3,1)
Trombosis	3 (3,1)
Complicaciones arteria hepática 6 (3,7)	
Trombosis	6 (6,2)
Complicaciones médicas	50 (31,2)
Pulmonares	25 (15,6)
Renales	15 (9,3)
Cardíacas	7 (4,3)
Sepsis	3 (1,8)

La media de días de hospitalización tras el trasplante hepático fue de $27,8 \pm 19$ (rango 10-115).

6.6 Anatomía patológica

En 131 de los 135 pacientes con diagnóstico de CHC sobre cirrosis, se confirmó la existencia de CHC en el explante. En 4 pacientes, tratados en lista de espera, no existía viabilidad tumoral

En los 25 pacientes restantes se diagnosticó el CHC en el estudio del explante (incidental) no habiéndose sospechado antes del trasplante.

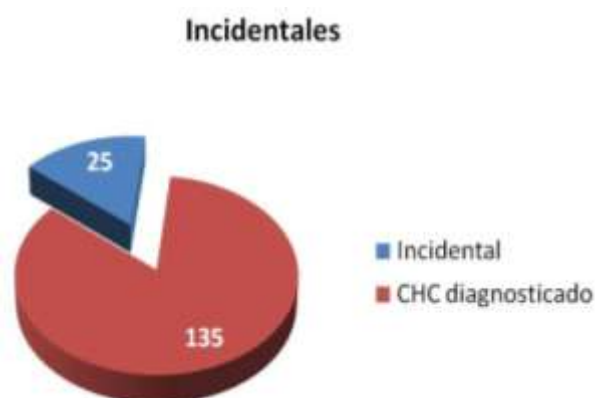


Figura 9 CHC incidentales

Macroscopía

El 73% de los tumores eran de localización unilobar. La media de nódulos encontrados en la pieza de explante fue $1,9 \pm 1,7$ (rango 1-12 cm), con un tamaño medio de $3,1 \pm 1,90$ cm (rango 0,5-12,7) y con p50 de 2,7 cm. En la tabla XXXX se resumen las características macroscópicas.

Tabla XXX. Características macroscópica en la pieza de explante

Tamaño tumoral (cm) n= 156	Media \pm de (min-max)	$3,1 \pm 1,9$ (0,5-12,7)
	<1 n(%)	4 (2,56%)
	1-3 n(%)	85 (54,4%)
	>3-5 n(%)	48 (30,7%)
	>5 n(%)	19 (12,1%)
Número de nódulos n = 156	Media \pm de (min-max)	$1,9 \pm 1,7$ (1-12)
	1 n(%)	87 (55,7%)
	2-3 n(%)	50 (32%)
	>3 n(%)	19 (12,1%)

Entre los 19 pacientes que presentan un tumor con un tamaño superior a 5 cm, 13 tuvieron $\leq 6,5$ cm, 3 pacientes con un tamaño entre 6,5 y 8 cm y 3 pacientes tuvieron un tumor > 8 cm. De los 19 pacientes con más de 3 nódulos encontramos 8 pacientes con 4 nódulos, 5 con 5 nódulos, 3 con 6 nódulos, 1 paciente con 7 nódulos, otro con 8 y otro paciente presentó más de 8 nódulos. Se categorizó la variable "> 3 nódulos" atendiendo a los criterios de Milán y UCSF.

Microscopía

Se confirmó afectación capsular en 19 pacientes (11,8%). Hubo afectación vascular en 27 pacientes (16,8%), en 4 de estos paciente se informó, además, de afectación macrovascular. Sólo tuvimos 2 casos de afectación ganglionar (1,25%) y no se evidenció satelitosis en ninguno de los pacientes. En la tabla 11, destacamos el numero de paciente de acuerdo al cumplimiento de los criterios de Milán y UCSF. Hay que destacar que de los 25 pacientes con tumor incidental, hubo 5 que presentaron invasión vascular microscópica.

La necrosis tumoral se confirmó en el 45% de los pacientes con porcentaje medio de 61,8% (rango 10-100%).

Tabla 11. Criterios histológicos de alto riesgo de recidiva del CHC, de acuerdo al cumplimiento de los criterios de Milán y UCSF en el análisis del explante.

Parámetros histológicos de alto riesgo de recidiva del CHC		Cumple Milán (n)	No cumple Milán Cumple UCSF (n)	No cumple ningún criterio (n)
Invasión cápsula	n= 19 (11,8%)	6	7	6
Invasión vascular	n=27 (16,8%)	7	7	13
Microscópica	n=23 (85,2%)	7	3	13
Micro- Macrosc	n= 4 (14,8%)			4
Invasión ganglios	n= 2 (1,25%)		1	1

De los 27 pacientes con invasión vascular, el 59,2% tuvieron un tamaño \leq 5cm, en el 40,3% restante el tamaño superó los 5 cm. La tabla 12 muestra las características del tumor en cuanto a su diferenciación, el TNM y el estadio tumoral. En la mayoría de los pacientes el tumor estaba bien diferenciado (76,5%) y no hubo ningún caso de indiferenciación tumoral. El TNM más frecuente fue T1N0M0, clasificándose la mayoría de los pacientes en estadio I.

Tabla 12. Diferenciación tumoral, TNM y estadio tumoral (TNM 7ª edición)

Diferenc. T. n=132	n(%)
Bien	101(76.5%)
Moderado	26 (19.7%)
Mal	5 (3.8%)
Indiferenciado	0

TNM n= 156	n(%)
T1N0M0	73 (46,7)
T2N0M0	58 (37,1)
T3N0M0	20 (12,8)
T3N0M1	1 (0,6)
T4N0M0	3 (1,9)
T4N1M0	1 (0,6)

Estadios n=156	n(%)
Estadio I	73 (46,7)
Estadio II	58 (37,1)
Estadio III	23 (14,7)
a	14
b	6
c	3
Estadio IV	2 (1,2)
a	1
b	1

Criterios de Milán y criterios de la Universidad de California San Francisco (UCSF)

De los 156 pacientes en lo que se encontró tumor en la pieza de explante, 99 pacientes (63,5%) cumplían los criterios de Milán, 19 pacientes (12,2%) cumplían los criterios de la Universidad de California San Francisco y 38 pacientes (24,3%) excedían ambos criterios. Estos datos quedan recogidos en el figura 10

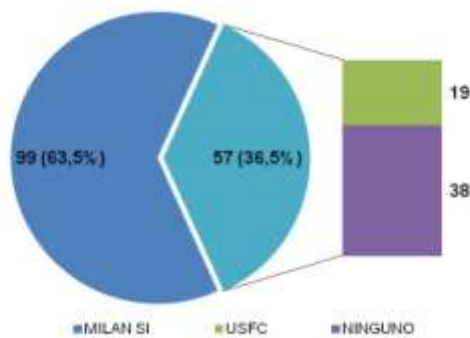


Figura 10. Criterios de Milán y UCSF en el explante

En la tabla 13 se exponen el número de pacientes de acuerdo a 3 periodos, teniendo en cuenta que fue en el año 1996 cuando fueron descritos los criterios de Milán.

Como se observa en la tabla 13 el número de pacientes en los que se cumplieron los criterios de Milán en el estudio histológico del explante, aumentan en cada periodo de nuestro estudio, destacando la alta proporción de pacientes que exceden tanto los criterios de Milán como los de UCSF. Hubo 4 pacientes sin viabilidad tumoral en la pieza de explante. (1 en el primer periodo, 1 en el segundo y 2 en el tercer periodo de tiempo).

Tabla 13. Evolución a lo largo del tiempo del porcentaje de pacientes que cumplen los criterios de Milán en el explante.

	1986-1997 n =19 (12,1%)	1998-2007 n=72 (46,1%)	2008-2014 n=65 (41,6%)	Total n= 156
Milán	10 (50%)	43 (60%)	46 (68,5%)	99
UCSF	2 (10%)	10 (13,7%)	7 (13,5%)	19
Ninguno	7 (40%)	19 (26,8%)	12 (18%)	38

En la tabla 14 exponemos las causas del no cumplimiento de los criterios descritos. Tanto en un caso como en otro, este no cumplimiento se debe fundamentalmente al número de nódulos encontrados más que al tamaño.

Tabla 14. Causas del no cumplimiento de los criterios de Milán y UCSF.

	Fuera de Milán n =57
Tamaño : Único > 5 cm	11 (19,3%)
> 3 nódulos , > 3,5 cm	46 (80,7%)

	Fuera de UCSF n=38
Tamaño : Único > 6,5 cm	4 (10,5%)
> 3 nódulos, > 4,5 cm	31(81,5%)
Suma nódulos > 8 cm	3 (8%)

En la tabla 15 resumen las diferencias en el cumplimiento de los criterios de Milán, radiológicos y los anatomopatológicos.

Tabla 15 Diferencias entre cumplimiento de Milán radiológico y anatomo patológico.

	Milán n (%)	UCSF n (%)	Ninguno n (%)	Total
Radiología	121 (89,6)	11 (8,1)	3 (2,2)	135
Anatomía patológica	99 (63,5)	19 (12,1)	38 (24,3)	156

Correlación entre diagnóstico radiológico y anatomía patológica

Analizamos la asociación entre las pruebas diagnósticas radiológicas (ECO, RM, TAC y arteriografía lipiodol) con el resultado final en la pieza de explante, en cuanto a tamaño de nódulo principal y número de nódulos.

De forma global, podemos afirmar que la pruebas de imagen diagnosticaron correctamente el tamaño del nódulo principal, hasta en un 70% de los casos, sin embargo no identificaron bien el numero de nódulos. La arteriografía lipiodol infradiagnosticó el tamaño hasta en el 75% de los casos. pero identificó mejor que las otras pruebas el número de nódulos Los datos se recogen en la tabla 16 .En el figura11, podemos observar dicha correlación en forma de nube de puntos.

Tabla 16 Correlación sobre tamaño y número de nódulos entre pruebas diagnósticas radiológicas antes del trasplante y los resultados en el explante

Identificación correcta	Tamaño nódulo tumoral	Número de nódulos
ECO	67%	34%
TAC	66,3%	29,8%
RM	71,4%	24,6%
Arteriografía-lipiodol	25,5%	34%

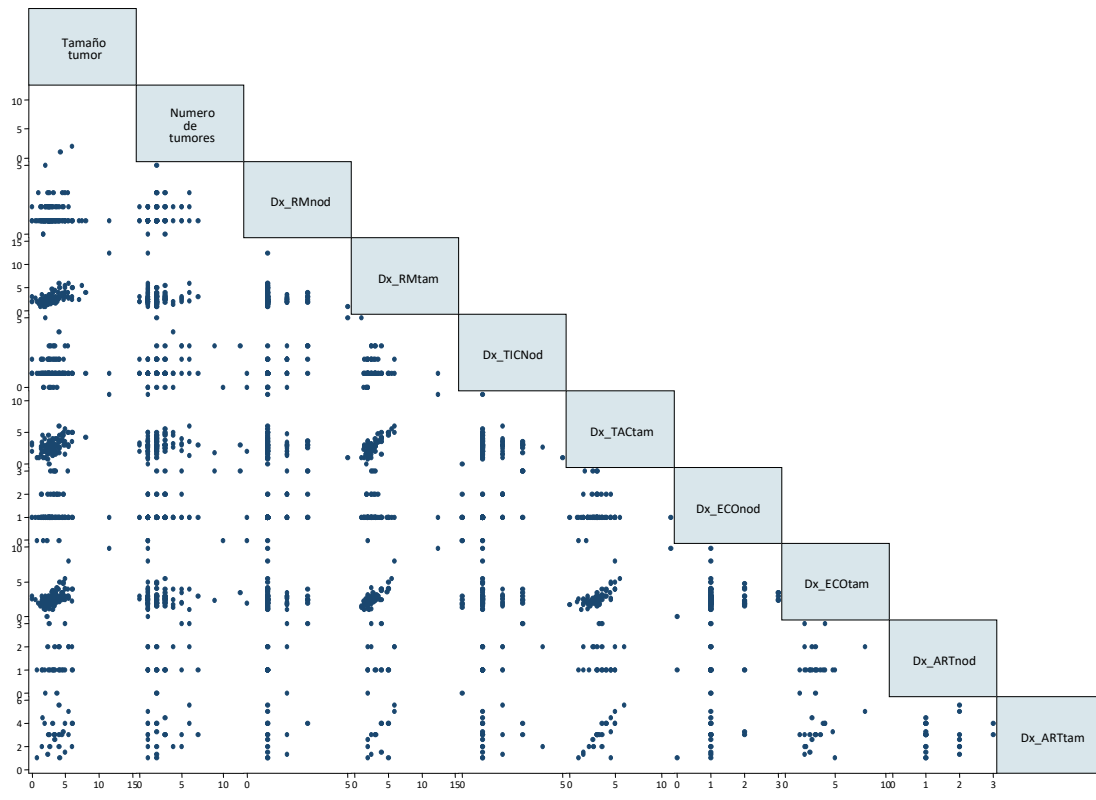


figura 11. Correlación entre pruebas diagnósticas radiológicas y explante

6.7 Inmunosupresión

La **inmunosupresión** inicial en todos los pacientes consistió en un inhibidor de calcineurina (ICN), ciclosporina en el 21,8% de los pacientes, tacrólimus en el 81,8%, asociado a azatioprina, micofenolato (61,8%), baxilisimab (45,6%) o daclizumab (13,1%) y ocasionalmente esteroides.

De los 160 pacientes, 32 (20%) recibieron tratamiento con inhibidores de la rapamicina, imTOR (mammalian Target Of Rapamycin), 10 con sirólimus y 22 con everolimus. Los motivos de la introducción de imTOR fue por recidiva del CHC., por factores de riesgo de recidiva tumoral en el explante y por otras causas.

Hubo un 28,1% de **rechazo** que fue tratado añadiendo a su medicación basal bolus de esteroides o anticuerpos monoclonales-

6.8 Evolución y seguimiento

Estado de los pacientes

En el momento de la finalización del estudio en Diciembre de 2014, de los 160 pacientes seguían vivos 90 (56,2%), 59 pacientes (36,87%) habían fallecido y

11 (6,87%) se perdieron en el seguimiento, En 14 pacientes (8,7%) el éxito se produjo durante el postoperatorio inmediato del trasplante, sin que el paciente fuera dado de alta. En el resto de casos la muerte fue al tiempo de ser dado de alta el paciente.

Las causas de muerte se agrupan en causa médica (que incluye infección activa, hemorragia digestiva, eventos cardíacos y cerebrovasculares), hepatopatía por recidiva de la enfermedad de base, recidiva del CHC y la aparición de un tumor de novo . Estos datos se recogen en la figura 12

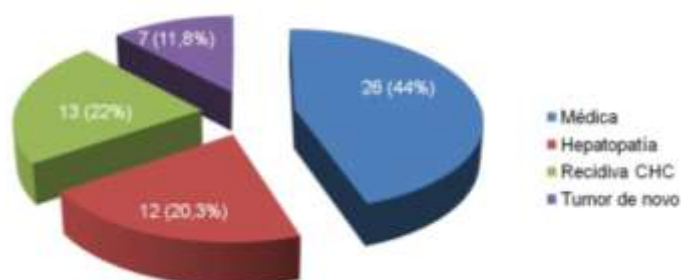


Figura 12. Causas de muerte en los pacientes cirróticos con CHC que han recibido un trasplante hepático

Recidiva

La tasa de incidencia de recidiva en nuestro estudio fue de 2 por cada 100 personas-año. El CHC recidivó en 19 pacientes (11,8%), de los cuales hubo 15 éxitos, 3 permanecían vivos al finalizar el estudio y hubo una pérdida de seguimiento, como se muestra en la tabla 17 Hubo 14 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato, por lo que el total de pacientes en riesgo de recidiva fue 45

Tabla 17. Recidiva de hepatocarcinoma

	Recidiva n =19 (11.8%)	No recidiva n= 141 (88.2%)	Total n =146 (%)
Vivos a fin de seguimiento	3 (2%)	87 (59,5%)	90 (61,4%)
Muertos	15 (10,2%)	30 (20,5%)	45 (30,8%)
Perdidos en el seguimiento	1 (0,68%)	10 (6,8%)	11 (7,5%)

En 6 pacientes la recidiva se localizó sólo en el hígado trasplantado, en 7 fue extrahepática y en 6 pacientes se localizó tanto en hígado como fuera de él (Figura 13).

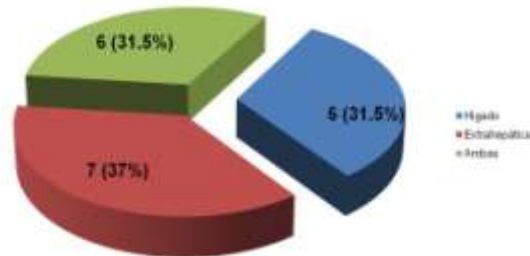


Figura 13. Localización de la recidiva del CHC

De los 160 pacientes, 19 hacen recidiva (11.8%), 44 fallecen sin haber recidivado, y 97 son considerados censuras. El tiempo hasta la recidiva fue de 24.9 ± 21.3 meses (6-96) con una mediana de tiempo de 20 meses. Ocurre, sobre todo, en los 3 primeros años para estabilizarse posteriormente como muestra figura 14. En nuestro estudio, en el primer año, la incidencia de recidiva es del 3,4% (IC 95% 1,4-8,0), el segundo año del 6,7% (IC 95% 3,5-12,5), al 5º año es del 13% (IC 95% 8,5-21,6) y al 10º del 15% (IC 95% 9,7-24,7).

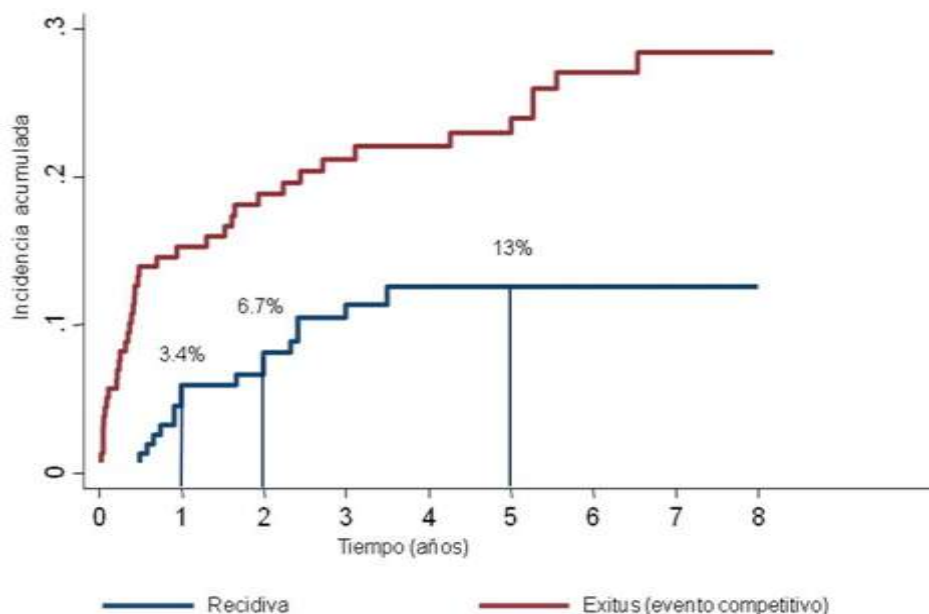


Figura 14 Incidencia acumulada de recidiva desde el trasplante

En la tabla 18 se expone el resultado del estudio univariante de la recidiva de CHC, expresado mediante el Subhazard Ratio (SHR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística en relación con los datos demográficos y epidemiológicos. En nuestro estudio, ni el sexo ni la edad del receptor mostraron asociación sobre la recidiva. Aunque sin significación estadística, observamos un mayor riesgo de recidiva en caso de donante mujer, hasta 2,27 veces más que en el caso de donante hombre. El tiempo en lista de espera tampoco resultó ser un factor de riesgo para la recidiva. Con respecto a la etiología de la cirrosis, encontramos que los pacientes cuya causa de la cirrosis fue el alcohol tienen más del doble de riesgo de recidiva (2,5 veces) que el resto de etiologías, demostrándose significación estadística ($p < 0,05$) no se observó asociación con ninguna de las variables analizadas. El MELD tampoco mostró asociación significativamente estadística.

TABLA 18: Factores de riesgo de recidiva: demografía y epidemiología

	SHR (IC95%)	p
Sexo receptor (mujer/hombre)	1,509 (0,347-6,552)	0,583
Edad receptor	0,970 (0,921-1,021)	0,252
Meses en Lista de espera	0,984 (0,884-1,096)	0,780
Edad del donante	0,986 (0,969-1,004)	0,141
Sexo donante (mujer/hombre)	2,273 (0,744-6,939)	0,149
Virus C	0,512 (0,197-1,334)	0,171
VHC genotipo		
1a		
1b	0,810 (0,988-6,652)	0,845
3a		
Virus B	0,550 (0,773-3,921)	0,551
Alcohol	2,578 (1,013-6,559)	0,047
MELD	0,947 (0,862-1,039)	0,254

Un análisis más detallado en relación con la etiología, (tabla 19) nos muestra que los pacientes con recidiva y en los que la causa de la cirrosis era el alcohol presentaban un CHC, con invasión vascular o de la capsula.

Tabla 19. Etiología de la cirrosis y recidiva tumoral

n=19	Invasión Capsula n (%)	Invasión Vascular n(%)	Tamaño medio (cm)	Nº nódulos medio
Virus C n= 7	2 (28)	2 (28)	4,8	3,8
Virus B n= 1	0 (0)	0 (0)	11,5	1
Alcohol n= 8	6 (75)	5 (63)	5,2	2,75
Virus C+ Alcohol n= 2	0 (0)	2 (100)	2,3	4
Idiopática n= 1	1 (100)	1 (100)	6	2

En la tabla 20 se expone el resultado del estudio univariante expresado mediante el Subhazard Ratio (SHR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística con respecto a los **niveles de AFP** y recidiva.

Observamos que a medida que aumentan los niveles, alcanzan significación estadística, cuando superan los 200 ng/ml ($p=0,004$), multiplica el riesgo de recidiva por 22,5 veces. Unas cifras de AFP entre 10 y 200 ng/ml multiplican el riesgo de recidiva 7,6 veces, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 20 Factores de riesgo de recidiva: Alfafetoproteína

	SHR (IC95%)	p
AFP categorizada ng/ml		
<10	Categoría de referencia	
10-200	7,612 (0,923-62,771)	0,059
>200	22,508 (2,683-188,771)	0,004

Por otra parte hemos analizado la asociación de la recidiva tanto con el número de los nódulos encontrados en cada una de las pruebas radiológicas realizadas a los pacientes como con el tamaño del nódulo mayor. En la tabla 21 se expone el resultado del estudio univariante expresado mediante el Subhazard Ratio (SHR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística con respecto al número de nódulos y en la tabla YYYY, con respecto al tamaño tumoral.

Como se observa a medida que aumenta el número de nódulos , aumenta también el riesgo de recidiva. La presencia de más de 3 nódulos en la

resonancia fue estadísticamente significativa y multiplica por 7 dicho riesgo. Aunque sin alcanzar significación estadística en nuestro estudio, el hallazgo de más de 3 nódulos en el TAC, multiplica por 3.6 el riesgo de recidiva de CHC. No ocurre así ni con la ECO ni con el lipiodol.

Tabla 21. Factores de riesgo de recidiva. Nº de nódulos

Nº de nódulos	SHR (IC95%)	p
Resonancia		
0	Categoría de referencia	
1	0,595 (0,188-1,882)	0,337
2-3	1,399 (0,403-4,854)	0,596
>3	6,943 (3,329-14,479)	<0,001

TAC		
0	Categoría de referencia	
1	0,777 (0,265-2,277)	0,646
2-3	1,144 (0,285-4,582)	0,849
>3	3,620 (0,794-16,489)	0,096

ECO		
0	Categoría de referencia	
1	0,496 (0,175-1,406)	0,187
2-3	1,507 (0,395-5,737)	0,548

Arteriografía- L		
0	Categoría de referencia	
1	1,554 (0,442-5,456)	0,491
2-3	1,035 (0,120-8,931)	0,975

Encontramos asociación, estadísticamente significativa, entre el tamaño del nódulo mayor observado tanto en la resonancia como en el TAC, de tal manera que por cada cm de tamaño el riesgo de recidiva se multiplica por 1.2, ($p < 0.001$ para RM y $p 0.014$ para TAC). Esta asociación no se observó ni con la ECO ni con la arteriografía lipiodol (tabla 22)

Tabla 22 Factores de riesgo de recidiva. Tamaño nódulo principal.

Resonancia	SHR (IC95%)	p
Tamaño global	1,280 (1,158-1,414)	<0,001
Tamaño categorizado		
<3	Categoría de referencia	

3-5	1,874 (0,487-7,201)	0,36
>5	2,316 (0,328-16,321)	0,399
TAC		
TAC tamaño global	1,285 (1,052-1,570)	0,014
Tamaño categorizado		
<3	Categoría de referencia	
3-5	1,448 (0,386-5,422)	0,582
>5	2,316 (0,594-25,151)	0,157
ECO		
Tamaño global	1,254 (0,981-1,603)	0,07
Tamaño categorizado		
<3	Categoría de referencia	
3-5	0,648 (0,079-5,289)	0,686
>5	3,385 (0,603-19,002)	0,166
Arterio Lipiodol		
Tamaño global	1,182 (0,545-2,563)	0,672
Tamaño categorizado		
<3	Categoría de referencia	
3-5 n	1,903 (0,283-12,787)	0,508
>5	no muestra	

En la tabla 23 se expone el resultado del estudio univariante expresado mediante el Subhazard Ratio (SHR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística con respecto a la asociación entre las técnicas de tratamiento en lista de espera y la recidiva. Como observamos, en nuestro estudio no encontramos dicha asociación.

Tabla 23. Factores de riesgo de recidiva. Tratamiento en lista de espera.

	SHR (IC95%)	p
RF	1,044 (0,402-2,711)	0,929
Etanolización	0,849 (0,122-5,875)	0,869
Quimioembolización (QETA)	1,052 (0,304-3,635)	0,935

El no cumplimiento de los criterios de Milán desde el punto de vista radiológico, no se asocia a recidiva del CHC (Tabla 24) Sin embargo, en el estudio de la pieza de explante, no cumplir los criterios de Milán sí está asociado, de forma significativa ($p=0.004$) a una recidiva del tumor, multiplicando el riesgo por 5.

Tabla 24 Factores de riesgo de recidiva. Criterios de Milán.

No cumplir criterios de Milán	SHR (IC95%)	p
Radiología	2,109 (0,821-5,412)	0,121
Explante	5,161 (1,686-15,794)	0,004

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones postoperatorias y la recidiva del CHC. Aunque hay significación estadística en la "Infección viral", no debemos tener en cuenta el estadístico ya que representa sólo a 2 pacientes de los cuales recidivó 1.

Tabla 25. Factores de riesgo de recidiva. Morbilidad postoperatoria

	SHR (IC95%)	p
Morbilidad	0,414 (0,119-1,431)	0,164
Complicaciones quirúrgicas	1,330 (0,438-4,040)	0,614
Complicaciones médicas	0,271 (0,625-1,175)	0,081
Complicación biliar	0,441 (0,101-1,925)	0,277
Complicación venosa		
Complicación arterial	1,795 (0,308-10,452)	0,515
Rechazo	1,034 (0,369-2,895)	0,948
Infección bacteriana	1,569 (0,463-5,311)	0,469
Infección viral	10,491 (2,464-44,651)	0,001
Infección fúngica		

En la tabla 26 se expone el resultado del estudio univariante expresado mediante el Subhazard Ratio (SHR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística con respecto a la asociación entre los hallazgos anatómicos patológicos en el hígado explantado y su asociación con recidiva. En la pieza de explante se estudia tanto el número de nódulos encontrados como el tamaño de los mismos.

En cuanto al *número de nódulos*, estudiada como variable continua, no se encontró asociación con la recidiva. El estudio del número de nódulos categorizados no fue posible por escaso tamaño muestral.

El *tamaño del nódulo*, como variable continua tiene clara significación estadística con el tiempo hasta la recidiva ($p < 0.001$), de tal manera que por cada cm de más en el tamaño del tumor el riesgo de recidiva se multiplica un

41%. Al analizarla de forma categórica (≤ 3 cm, entre 3 y 5 cm y > 5 cm), observamos una asociación estadísticamente significativa cuando el tamaño supera los 5 cm, con un SHR 9.7465 (3.042-31.194) y $p < 0.001$.

La *afectación de la cápsula* sí tiene una clara asociación con la recidiva multiplicando el riesgo por 8 veces, de formas estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Respecto a la *afectación vascular* (27 pacientes) que en nuestro estudio fue microvascular en todos y micro-macro en 4 de ellos, encontramos también asociación con la recidiva, de tal manera que la invasión microvascular supone un aumento del riesgo para recidiva de 5,6 veces con respecto a quien no la tiene. No se analizaron estadísticamente por separado, los pacientes con invasión macro-micro por ser una muestra muy pequeña. De estos 4 pacientes, han recidivado la mitad.

En cuanto a la *afectación ganglionar* solo tuvimos 2 pacientes. Ni la *necrosis tumoral* ni el *porcentaje de necrosis* tienen asociación, en el presente trabajo, con la recidiva.

El *estadio tumoral* mayor de II se asocia de manera significativa a la recidiva de tal manera, que los pacientes en estadio III multiplican su riesgo por 6 veces ($p < 0.05$) con respecto al estadio anterior

Tabla 26. Factores de riesgo de recidiva: Anatomía patológica

	SHR (IC95%)	p
Nº nódulos (global)	1,158 (0,912-1,469)	0,227
Nº nódulos categorizados		
<3	Categoría de referencia	
>3	1,196 (0,258-5,544)	0,819
Tamaño tumor (cm)	1,412 (1,283-1,555)	<0,001
Tamaño categorizados (cm)		
≤ 3	Categoría de referencia	
>3-5	2.465 (0.655-9.273)	0.182
>5	9.7465 (3.042-31.194)	<0.001
Afectación cápsula	7,935 (3,063-20,556)	<0,001
Afectación microvascular	5,698 (2,206-14,719)	<0,001
Afectación ganglionar	33,554 (9,139-123,189)	<0,001
Necrosis tumoral	1,116 (0,432-2,887)	0,82
Porcentaje de necrosis tumoral	0,978 (0,956-1,000)	0,051
Estadio tumor		

I	Categoría de referencia	
II	2,455 (0,610-9,871)	0,206
III	5,988 (1,525-23,514)	0,01
IV	75,236 (13,822-409,467)	<0,001

Como hemos indicado anteriormente, 32 pacientes (20%) de nuestro trabajo recibieron tratamiento inmunosupresor con inhibidores mTOR. Los pacientes restantes fueron tratados con ICN, fundamentalmente tacrólimus.

El tratamiento con imTOR se indicó en 12 pacientes (37,5%) por tumor con alto riesgo de recidiva en el estudio del explante (invasión vascular), 11 pacientes (34,3%) fueron tratados por recidiva de la enfermedad y en 9 (28,1%) pacientes se indicó por otras causas. La tabla MMMM recoge los motivos del tratamiento con imTOR.

Tabla 27. Causas tratamiento con imTOR

	n (%)
Por factores de alto riesgo de recidiva(invasión vascular)	12 (37,5)
Por recidiva	11 (34,3)
Por otras causas (todos cumplen Milán)	9 (28,1)
Total	32

En nuestro estudio, 27 pacientes tuvieron invasión vascular como factor de riesgo para la recidiva. De ellos, 12 fueron tratados con imTOR y los 15 restantes con ICN como se recoge en la tabla xxxx

Tabla 28. Pacientes con factores de riesgo de recidiva y tratamiento inmunosupresor

Inmunosupresión	Recidiva	Factores riesgo Invasión vascular	Otras causas	Total
ImTOR	11	12	9	32
Tacrólimus	8	15	91	114
total	19	27	100	146

Estudiamos la situación actual de los pacientes con factores de riesgo de recidiva en la pieza de explante, de acuerdo a si fueron tratados con imTOR o con ICN. De los pacientes tratados con imTOR, todos permanecían vivos. De los tratados con ICN fallecieron 8 pacientes (26%). Aunque no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, las tasas de incidencia de mortalidad indican el beneficio del tratamiento con imTOR en los pacientes con factores de riesgo

de recidiva del CHC en el explante. La tasa y la grafica de supervivencia serán tratadas con más detalle en el apartado de "Análisis de la supervivencia".

Tabla 29. Situación de los pacientes con factores de riesgo de recidiva y tratamiento inmunosupresor

Factores de riesgo de recidiva	imTOR	ICN	Total
Vivos	12	7	19
Éxitus	0	8	8
Total	12	15	27

No calculamos la asociación de riesgo de recidiva y tratamiento con imTOR porque éste ya se ha utilizado en la propia recidiva.

Hemos analizado la asociación entre la recidiva tumoral y los niveles medios de tacrólimus en el primer mes postrasplante. No hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa ni en término de valores medios de tacrólimus ni cuando se estudian los niveles superiores a 10 ng/ml

Tabla 30. Factores de riesgo de recidiva : Tacrólimus

	SHR (IC95%)	p
Media (ng/ml)	1.089 (0.901-1.316)	0.376
niveles > 10 ng/ml	1.633 (0.462-5.765)	0.446

Análisis multivariante de los factores asociados a la recidiva tumoral

Realizamos el análisis multivariante de los factores asociados a la recidiva tumoral estudiando un modelo máximo que incluyó la invasión vascular, los niveles de AFP categorizados, el tamaño del tumor, el tiempo en lista de espera, y el no cumplimiento de los criterios de Milán.

En la tabla 31 se expone el resultado del estudio multivariante expresado mediante el Subhazard Ratio (HR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística

Tras aplicar una estrategia de modelización no automática hacia atrás el modelo final ha incluido solamente el tamaño > 5 cm, del nódulo mayor (en la pieza de explante) y los meses en lista de espera como asociados significativamente a la recidiva del CHC.

Tabla 31. Análisis multivariante de los factores asociados a la recidiva tumoral

Modelo final	SHR (IC95%)	p
AFP 10-200 ng/ml	6,197 (0,7359-52,183)	0,093
AFP >200 ng/ml	15,276 (1,817-128,389)	0,012
Tamaño tumor >5 cm	4,449 (1,151-17,193)	0,030

6.9. Supervivencia

La **supervivencia global** del paciente fue del 83% al primer año, del 72.6% al 2º año, del 67.3% al 5º año y del 57,3% al 10º año (figura 15). La mediana de supervivencia global fue de 14 años. El 25% de los pacientes falleció a los 2.5 años tras el trasplante. Al finalizar nuestro estudio, de los 160 pacientes iniciales, siguen vivos 90 (57%) pacientes y 59 (37%) pacientes habían fallecido. Hubo un 6% de pérdidas en el seguimiento (11 pacientes). Con esto, la supervivencia global de nuestra serie queda reflejada en la curva de Kaplan Meier.

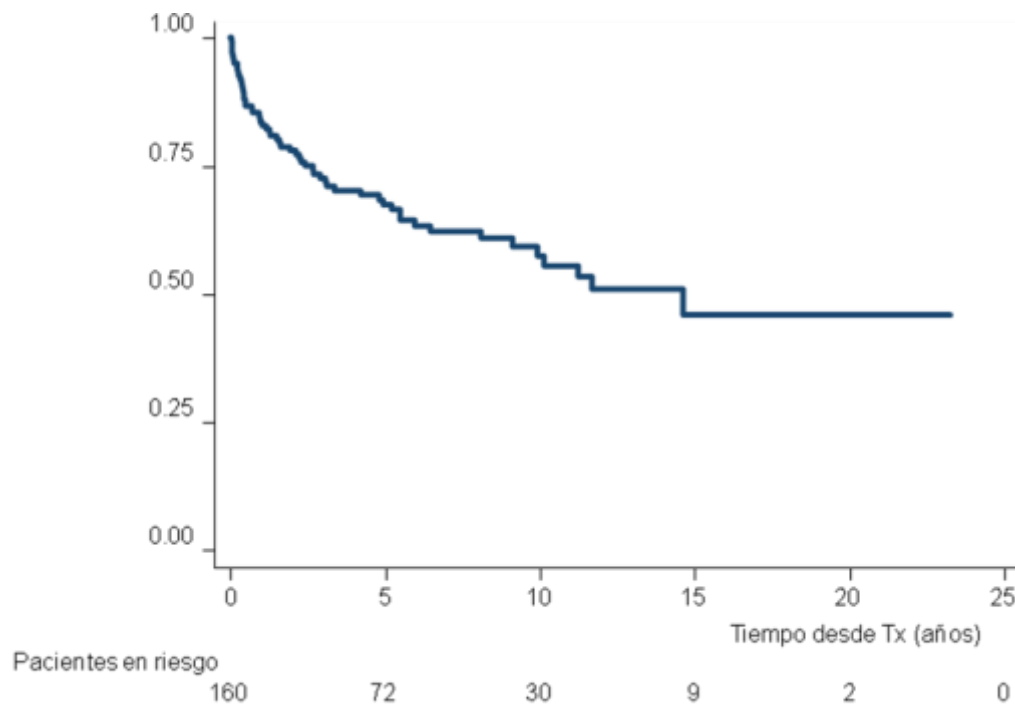


Figura 15. Curva de Kaplan Meier. Supervivencia global

En la tabla 32 se expone el resultado del estudio univariante de la supervivencia global, y su asociación con factores demográficos epidemiológicos, expresado mediante el Hazard Ratio (HR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística.

En nuestro estudio, ni el sexo ni la edad del receptor mostraron asociación sobre la SG. El tiempo en lista de espera sí resultó ser un factor de riesgo para la SG, con significación estadística ($p < 0,001$).

Tabla 32. Factores de riesgo de supervivencia global: Demografía y epidemiología

	HR (IC95%)	p
Sexo receptor (mujer/hombre)	0,660 (0,350- 1,245)	0,200
Edad receptor	1,019 (0,989-1,050)	0,209
Meses en Lista de espera	1,068 (1,028-1,110)	<0,001
Edad del donante	1,010 (0,997-1,023)	0,110
Sexo donante (mujer/hombre)	0,888 (0,511-1,543)	0,675
Virus C	1,543 (0,891-2,674)	1,121
VHC genotipo		
1a	Categoría de referencia	
1b	1,681 (0,499-5,663)	0,402
3a	1,152 (0,192-6,912)	0,877
Virus B	0,276 (0,067-1,134)	0,074
Alcohol	1,384 (0,819-2,337)	0,224
MELD	1,007 (0,960-1,057)	0,755

En la tabla 33 se expone el resultado del estudio univariante expresado mediante el Hazard Ratio (SHR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística con respecto a los niveles de AFP y SG

Observamos que a medida que aumentan los niveles, alcanzan significación estadística, cuando superan los 200 ng/ml ($p < 0,05$).

Tabla 33. Factores de riesgo de supervivencia AFP

	HR (IC95%)	p
AFP	0,999 (0,999-1,000)	0,585
AFP categorizada		
<10 ng/ml	Categoría de referencia	
10-200 ng/ml	1,837 (0,943-3,579)	0,074
>200 ng/ml	2,502 (1,007-6,216)	0,048

En la tabla 34 se expone el resultado del estudio univariante expresado mediante el Hazard Ratio (SHR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística con respecto a estas variables. Hemos analizado la asociación de la SG tanto con el número de los nódulos encontrados en cada una de las pruebas radiológicas realizadas a los pacientes como con el tamaño del nódulo mayor. En ningún caso hemos encontrado asociación entre estas variables y la SG.

Tabla 34 Factores de riesgo de supervivencia global: Pruebas radiológicas.
no disponible.

NA:

Nº nód	RESONANCIA		TAC		ECO		ARTERIOGRAFIA LIP	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
1	0,573 (0,313-1,046)	0,070	0,609 (0,338-1,096)	0,098				
2-3	1,406 (0,717-2,757)	0,320	1,235 (0,625 -2,441)	0,542	0,591 (0,345-1,014)	0,057	0,458 (0,180-1,161)	0,1
>3	1,670 (0,225-12,367)	0,616	0,747 (0,101-5,522)	0,775	0,863 (0,355-2,097)	0,747	0,630 (0,195-2,027)	0,439
Tamaño nod (cm)								
Global (cm)	0,927 (0,725-1,186)	0,550	0,872 (0,660-1,152)	0,336	0,896 (0,677-1,185)	0,443	0,968 (0,512-1,830)	0,992
<3	Cat. de referencia		Cat. de referencia		Cat. de referencia		Cat. de referencia	
3-5	0,363 (0,109-1,204)	0,098	0,578 (0,256-1,306)	0,188	0,69 (0,110-1,227)	0,104	0,694 (0,134-3,582)	0,663
>5	1,014 (0,238-4,303)	0,985	0,815 (0,109-6,056)	0,842	NA	NA	10,267 (0,893-117,99)	0,062

NA: no disponible

El tratamiento en lista de espera no se asoció con la SG, en nuestro estudio

Tabla 35. Factores de riesgo de supervivencia global: Tratamiento en lista de espera

	HR (IC95%)	p
Radiofrecuencia	1.058 (0,620-1.804)	0,835
Etanolización	1.193 (0,431-3.300)	0,733
Quimioembolización (QETA)	0,814 (0,400-1.657)	0,572

Como se aprecia en la tabla 36 no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa en cuanto al cumplimiento de los criterios de Milán radiológico y en la pieza de explante y la SG. Esto se refleja en la figura XXXX , mediante la curva de Kaplan Meier.

Tabla 36 Factores de riesgo de supervivencia global: Cumplimiento de criterios de Milán.

	HR (IC95%)	p
No cumplir criterios de Milán	HR (IC95%)	p
Radiología	1,515 (0,888-2,600)	0,132
Explante	1,622 (0,973-2,704)	0,063

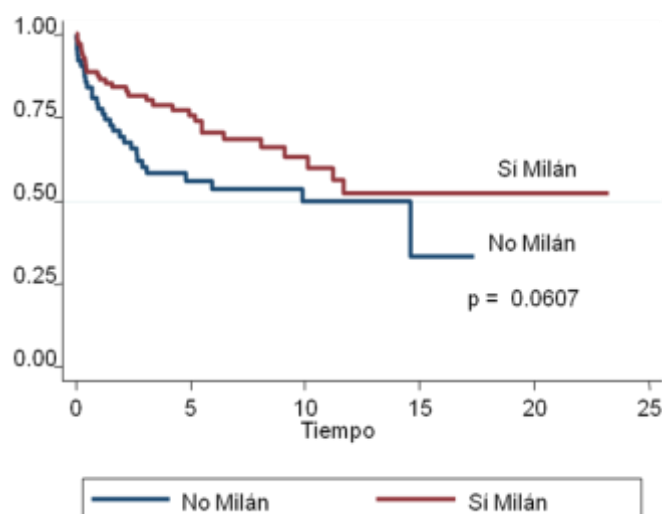


Figura 16. Supervivencia según cumplimiento de los criterios de Milán.

Desde el punto de vista de la morbilidad asociada al trasplante, hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que han sufrido una infección bacteriana ($p < 0,05$) y la supervivencia global. Igualmente, la infección fúngica también tiene esta asociación, aunque hay que indicar que sólo hubo 2 pacientes en este grupo y ambos fallecieron.

Tabla 37. Factores de riesgo de supervivencia global Morbilidad

	HR (IC95%)	p
Morbilidad	0,654 (0,364-1,177)	0,157
Complicaciones quirúrgicas	1,233 (0,652-2,330)	0,518
Complicaciones médicas	0,520 (0,275-0,982)	0,044
Complicación biliar	0,659 (0,333-1,302)	0,231
Complicación venosa	0,456 (0,063-3,297)	0,437
Complicación arterial	2,065 (0,643-6,634)	0,223
Rechazo	1,304 (0,764-2,225)	0,329
Infección bacteriana	2,180 (0,128-4,214)	0,020
Infección viral	2,115 (0,289-15,435)	0,460
Infección fúngica	26,291 (5,509-125,451)	<0,001

En cuanto a las características del CHC en el estudio del explante, no encontramos asociación entre el número de nódulos encontrados en la pieza de explante y la supervivencia global. Por el contrario, un tamaño >5 cm, si presenta asociación estadísticamente significativa con la supervivencia de los pacientes con un HR 2,224 (IC95% 1,141-4,335) y $p < 0,05$. De la misma manera, la presencia de invasión capsular y de invasión vascular se asociaron de manera significativa a la SG ($p < 0,05$ en ambos casos), al igual que el estadio III ($p < 0,001$)

Tabla 38. Factores de riesgo de supervivencia global: Anatomía patológica

	HR (IC95%)	p
Nº nódulos (global)	1,092 (0,950-1,256)	0,214
Nº nódulos categorizados		
≤3	Categoría de referencia	
>3	1,059 (0,479-2,342)	0,886
Tamaño tumor global (cm)	1.091 (0,970-1.227)	0,146
Tamaño categorizado (cm)		
≤3	Categoría de referencia	
>3-5	0.708 (0.364-1.375)	0.308
>5	2.224 (1.141-4.335)	0.019
Afectación cápsula	2,123 (1.124-4.009)	0,020
Afectación microvascular	2,176 (1,208-3,919)	0,010
Afectación ganglionar	2,737 (0,665-11,263)	0,163
Necrosis tumoral	1,011 (0,887-1,738)	0,966
Porcentaje de necrosis tumoral	0,992 (0,979-1.000)	0,292
Estadio tumor		
I	Categoría de referencia	
II	1,574 (0,850 - 2,916)	0,149
III	2,704 (1,355 - 5,399)	<0,001
IV	3,875 (0,897 - 16,729)	0,069

Con respecto a los CHC hallados en el explante, no diagnosticados preoperatoriamente (incidentales) encontramos que la SG fue superponible a la de los pacientes diagnosticados ante del trasplante (Figura 17)

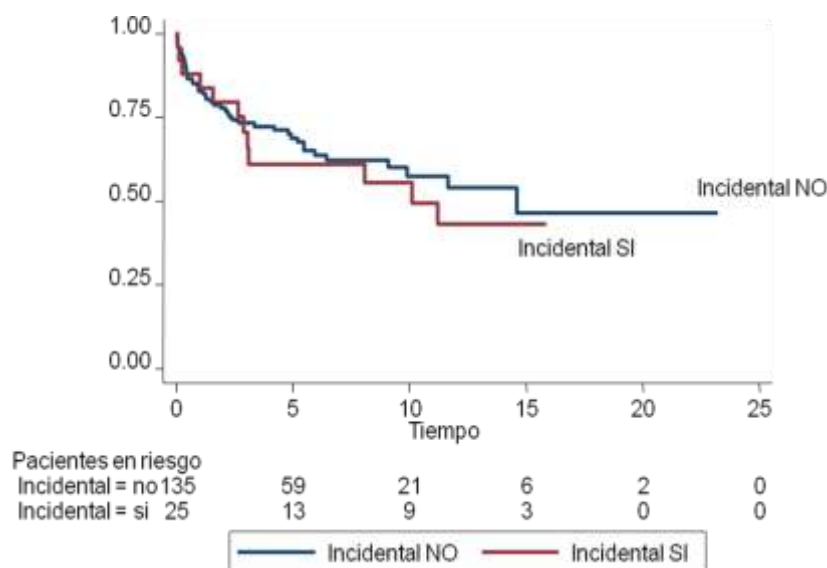


Figura17. Supervivencia en pacientes con CHC incidental

La recidiva del CHC sobre el hígado trasplantado y/o fuera de él, tiene una clara asociación con la SG de los paciente siendo estadísticamente significativa ($p < 0,001$) como vemos en la tabla 39

Tabla 39 Supervivencia global y recidiva tumoral

	HR (IC95%)	p
Recidiva tumoral	3,373 (1,852-6,144)	< 0,001

La mediana de supervivencia en los pacientes con recidiva fue de 3 años y la tasa de incidencia en los que recidivan fue de 21/100 pacientes-año, en tanto que en los que no recidivan fue de 5/100 pacientes – año (cada 100 pacientes seguidos en 1 año, fallecen 5 en el grupo de los que no recidivan y 21 en el grupo de los que recidivan). En la figura 18 observamos la curva de Kaplan Meier, con la supervivencia de los pacientes según hayan tenido recidiva o no.

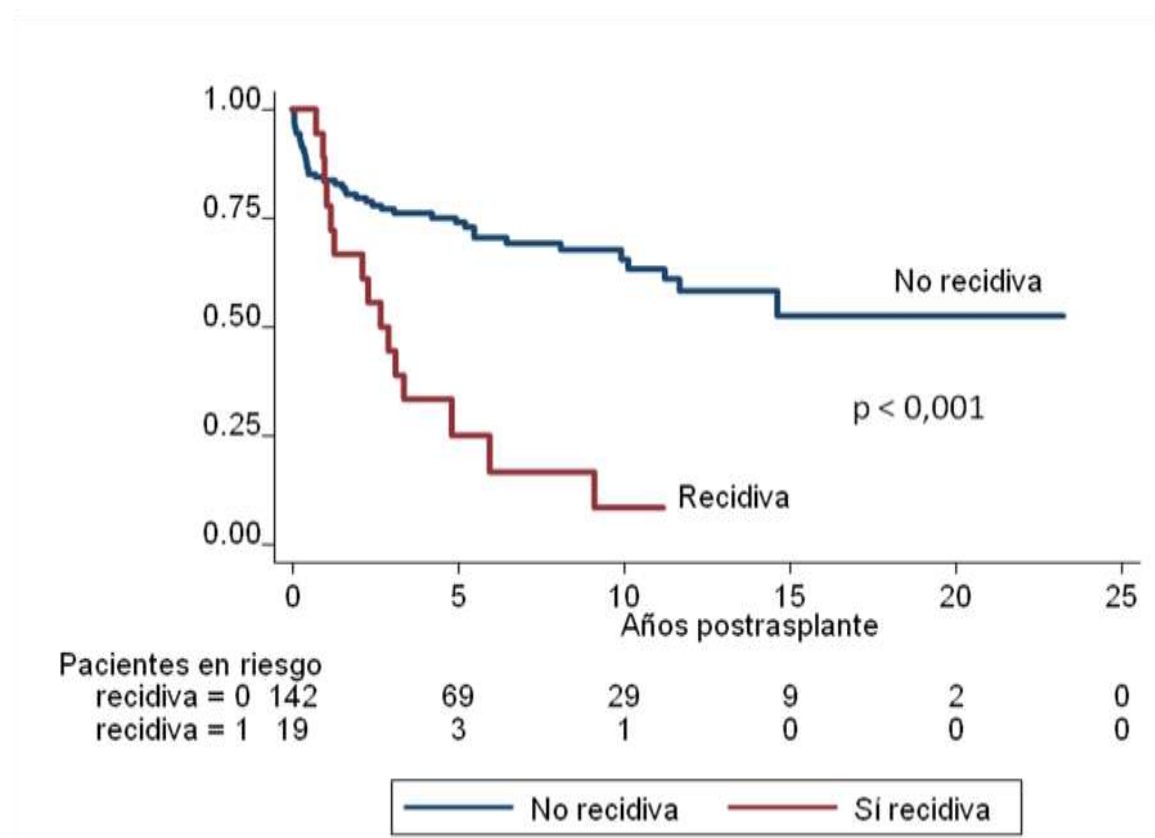


Figura 18. Supervivencia según presencia de recidiva del CHC.

Como indicamos en párrafos anteriores, hemos empleado tratamiento con imTOR en aquellos pacientes con factores de riesgo de recidiva tumoral, por afectación microvascular, en los que ya había recidivado el CHC y en otros pacientes por otras causas.

La Tabla XXXX muestra la situación de los pacientes con factores de riesgo de recidiva tumoral y el tratamiento inmunosupresor empleado. El análisis estadístico de estos datos indica que los pacientes con factores de riesgo (afectación microvascular) de recidiva tumoral que han sido tratados con imTOR tienen una tasa de incidencia de mortalidad de 9/100 personas-año, en tanto que, los pacientes con factores de riesgo (afectación microvascular) de recidiva tumoral que han sido tratados con ICN, sobre todo tacrólimus, su tasa de incidencia de mortalidad es de 19/100 pacientes-año, sin poder establecer una significación estadística ($p= 0,195$).

La supervivencia de los pacientes con factores de riesgo de recidiva, tratados con ICN, al primer año postrasplante fue del 58% (IC95% 0,352-0,778), al

tercer año postrasplante fue del 44% (0,203-0,667) y al quinto año fue 29% (IC95% 0,090-0,529).

La supervivencia de los pacientes con factores de riesgo de recidiva, tratados con imTOR, al primer año postrasplante fue del 80% (IC95% 0,408-0,945), al tercer año postrasplante fue del 66% (0,161-0,271) y al quinto año fue 44% (IC95% 0,077-0,772). La mediana de supervivencia en pacientes tratados con imTOR en este contexto es de 6 años y la de los pacientes tratados con ICN es de 2,6 años.

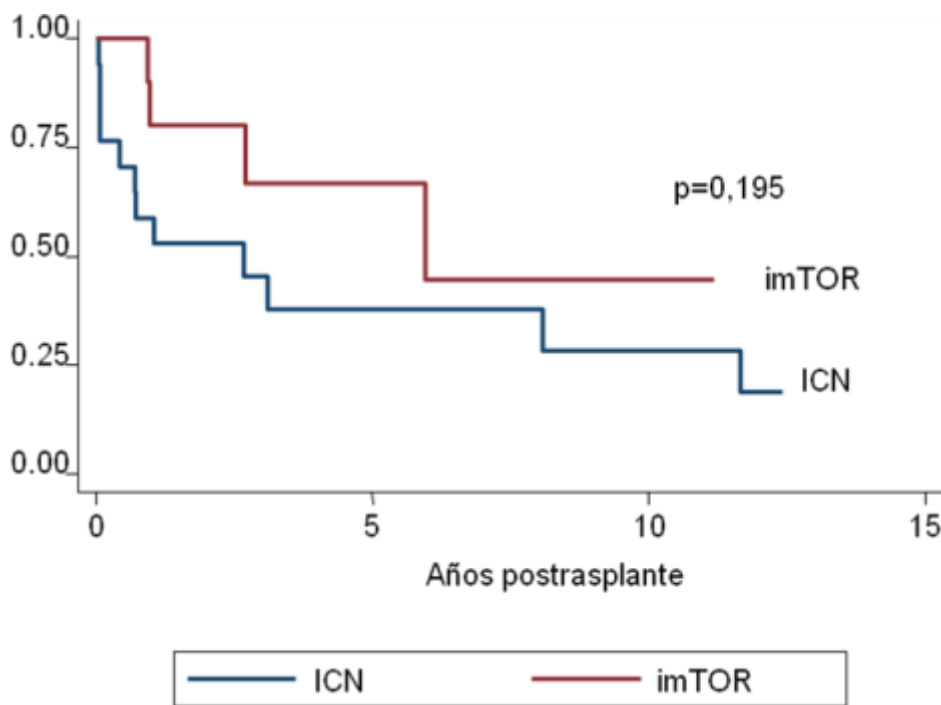


Figura 19. Supervivencia global en los pacientes con riesgo de recidiva tumoral en relación al tratamiento inmunosupresor recibido.

Análisis multivariante de los factores asociados a la supervivencia global

Realizamos el análisis multivariante de los factores asociados a la SG, que incluyó la invasión vascular, los niveles de AFP, el tamaño del tumor, el tiempo en lista de espera, y estar fuera de los criterios de Milán.

En la tabla 40 se expone el resultado del estudio multivariante expresado mediante el Hazard Ratio (HR), su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y la significación estadística. Tras aplicar una estrategia de modelización no automática hacia atrás el modelo final ha incluido solamente los meses en lista

de espera y la presencia de recidiva del CHC como asociados significativamente a la supervivencia global

Tabla 40 Análisis multivariante de los factores asociados a la supervivencia global

Modelo final	HR (IC95%)	p
Meses en lista de espera	1,057 (1,022-1,094)	0,001
Recidiva tumoral	3,358 (1,769-6,373)	< 0,001

7. Discusión

La cirrosis hepática, de cualquier etiología es una condición preneoplásica sobre la que asienta el CHC, que constituye la neoplasia primaria de hígado más común y una de las causas de muerte más frecuentes en los pacientes cirróticos.

Gracias a programas de detección precoz, el CHC puede ser diagnosticado en fases precoces y tratarlo así, de forma eficaz. Para ello es fundamental conocer tanto la función hepática como la extensión del tumor.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes cirróticos, sin enfermedad a distancia y con un CHC dentro de los criterios de Milán, tanto en términos de recidiva tumoral, inferior al 20% a los 5 años, como de supervivencia, superando el 70% a los 5 años (46,84,99,147,186)

Descripción de la población

El objetivo de nuestro trabajo es conocer la evolución de los pacientes cirróticos con CHC que en nuestro Centro han sido tratados mediante trasplante hepático. Analizamos todos los pacientes diagnosticados de CHC preoperatoriamente mediante radiología y, en casos de duda, mediante biopsia, así como aquellos pacientes en los que se encontró de manera incidental, en el hígado explantado, un CHC.

De los 165 pacientes iniciales descartamos a cinco pacientes ya que en 3 de ellos el tumor encontrado fue distinto de un CHC. Dos pacientes fueron descartados del estudio por no ser cirróticos.

De los 160 pacientes incluidos en este trabajo, 135 fueron diagnosticados preoperatoriamente con una, dos y hasta tres pruebas de imagen, en algunos casos. La ECO, fue el método de imagen más frecuentemente empleado, es bien tolerado y ampliamente disponible, con una seguridad para la detección de CHC en pacientes con hepatopatía crónica, que oscila entre un 50-94% (187)

En el estudio de Chou et al en 2015, la sensibilidad de la ECO sin contraste para la identificación de pacientes con HCC fue del 73% (IC95% 0,46-0,90) y la especificidad fue del 93% (IC95% 0,85-0,97) (188)

Evolución de la indicación

Al analizar los casos de CHC sobre hígado cirrótico en varias etapas definidas, estando la primera etapa marcada por la publicación de Mazafferro en NEJM y en la que describe lo que hoy conocemos como criterios de Milán (147), hemos constatado varios hechos destacables. Por un lado, ha habido un importante aumento en la proporción de pacientes cirróticos trasplantados con un CHC. En efecto, de un 6,71% de pacientes entre 1986 y 1997, hemos pasado a un 40,96%. lo que supone 6 veces más, en 2014. Se observa, asimismo, que la proporción de CHC incidental va disminuyendo en cada periodo de tiempo (de 1986 a 1997 un 40% de incidentales, de 1998 a 2007 un 19,6% y de 2008 a 2014 un 7,4% de CHC incidental), lo que indica no sólo la mejora en la selección de los pacientes sino también en las pruebas de imagen.

Este aumento en la indicación del trasplante como tratamiento del paciente cirrótico con CHC, es mayor que el descrito en la literatura y es mayor también con respecto a los datos de España, En efecto, según el RETH de 2015 el CHC supone el 27.8% de las indicaciones de trasplante hepático (<http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>) (189)

Edad y sexo

Las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes incluidos en este estudio son similares a las descritas en otro trabajos, así como las recogidas en los registros de trasplante hepático tanto nacionales como internacionales.

En el trabajo de Varela et al, de 2010, en el que se analizan las características y el tratamiento del CHC en España en 62 centros, se observó que un 76% eran varones con una edad media de 65 años (13). En nuestro estudio la edad media de los pacientes fue menor, de 55.8 ± 8.56 años (22-73 años) con una proporción mayor de hombre mujer de 5.4:1, coincidiendo con lo descrito en la literatura. La edad media de los hombres fue ligeramente inferior a las de las mujeres (55.3, y 58.6 años, respectivamente

Etiología de la cirrosis

En Norteamérica, Europa, y Japón, la infección con VHC es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC, junto con el abuso de alcohol (24). Más recientemente, Bosetti et al, indican que en España, en el momento actual, VHC constituye el principal factor de riesgo asociado a la aparición de CHC (9). Nuestro estudio confirma estos datos. En efecto, los pacientes con virus C constituyen el 64,3% del total, de forma aislada (51,8%) o bien junto con la etiología alcohólica (10%), siguiéndole en orden de frecuencia la hepatopatía por VHB (8,75%) y el alcohol (21,25%).

Por otra parte, también ha sido estudiado el impacto del genotipo de virus C en el desarrollo y evolución de los pacientes cirróticos con CHC. En 1997, Bruno y cols, en *Hepatology*, informa que los pacientes cirróticos infectados con genotipos de VHC 1b conllevan un riesgo significativamente mayor de desarrollar CHC que los pacientes infectados por otros genotipos de VHC (190).

Este hecho fue posteriormente confirmado, en 2009 por Raimondi y cols en *Journal of Hepatology*, indicando que los pacientes infectados con el genotipo 1b del VHC tienen casi el doble de riesgo de desarrollar HCC de los infectados con otros genotipos (riesgo relativo combinado = 1,78, IC del 95%: 1,36 - 2,32) (25). En nuestra serie, y coincidiendo con la literatura, el genotipo más frecuente fue el 1b (69,1%)

De los 4 pacientes que aparecen en la tabla 5 como "VHC+ otros", 2 eran portadores de VIH (6,25%). En este sentido, la incidencia de CHC en pacientes con el VIH está aumentando y casi siempre ocurre en el contexto de la coinfección con VHC o VHB, 33% y 10% respectivamente (35). El estudio de 4 cohortes, en 2016, que reclutaron un total de 7229 pacientes coinfectados VIH-VHC, con cirrosis concluyó que la incidencia de CHC es 7,9 casos por 1000 personas-año de seguimiento (IC95% 5,9-10,5), con un incremento del 11% por año (IC95% 4-19%), estando asociado de forma significativa a la edad elevada (50 años), a la presencia de cirrosis y a un bajo recuento de CD4 (191).

En 2016, Lim et al, de la Universidad de Yale, estudiaron la incidencia de CHC en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD). En su artículo indicaron que en el momento actual, NAFLD es la enfermedad hepática crónica más común en Estados Unidos y representa una causa vez más creciente causa de CHC, con una incidencia anual acumulada del 2% al 12% (47). Sin llegar a las cifras descritas por el grupo de Yale, en nuestro estudio 2 pacientes (1,25%) han presentado un CHC sobre hígado con esteatosis no alcohólica.

Clasificación funcional

De entre todas las clasificaciones que evalúan el grado de disfunción hepática, destacan la clasificación Child-Pugh y el sistema MELD, con plena vigencia, actualmente(110,111,192). En nuestra serie hemos empleado ambas clasificaciones con el fin de valorar la situación funcional del paciente tanto a su entrada en lista de espera como en el momento del trasplante.

Con respecto a la clasificación Child Pugh, en nuestro estudio y en el momento de entrar en lista de espera, el 40.5% fueron Child A, el 48,1% Child B y el 11.3% Child C. En el momento del trasplante, no hubo diferencias significativas en la clasificación (39.2% Child A, 45.5% Child B y 13.2% Child C), siendo el estadio Child B el más frecuente en ambas circunstancias.

A pesar de que surgió inicialmente para predecir la supervivencia de los pacientes sometidos a *shunts* portosistémicos por vía intrahepática (TIPS), el sistema MELD ha sido validado en pacientes con diversas enfermedades hepáticas crónicas, así como en la priorización de la asignación de órganos en las listas de trasplante hepático (111,193). Los pacientes con cirrosis en los que la indicación del TH es el CHC y que presentan una buena función hepática (Child A), si únicamente se aplicara el criterio de puntuación MELD, podrían recibir el trasplante hepático cuando ya hubiera una diseminación tumoral. Para evitar esto UNOS (United Network Organ Sharing), en EEUU asignó puntos «extra» al MELD basal de los pacientes cirróticos con CHC, atendiendo al tamaño del tumor y el tiempo en que tardaría en sobrepasar los 5 cm de diámetro y que excluiría al paciente de la lista de trasplante (112). Los

distintos grupos de trasplante han adoptado esta política de asignación de puntos, con ya indicamos en la Introducción (113). Actualmente, en nuestro grupo la política de asignación MELD a los paciente con cirrosis y diagnostico de CHC consiste en dar 18 puntos de entrada a los pacientes con tumores ≥ 2 cm , con un punto adicional por mes en lista de espera. En nuestro estudio, el valor más frecuente de MELD (percentil 50) fue de 14 tanto en el momento de su ingreso en lista de espera como en el trasplante.

Alfafetoproteína

Alfafetoproteína (AFP) es una proteína fetal producida durante el período embrionario por el endodermo visceral del saco gestacional y, más tarde, por el hígado. Su re-expresión en pacientes con CHC se ha descrito hace más de 40 años. Algunos estudios han demostrado que la presencia de niveles elevados de AFP, en pacientes con cirrosis hepática, es un factor de riesgo para el desarrollo de CHC. Aunque se han encontrado niveles elevados de AFP en el 60-70% de pacientes con CHC, hay otras causas de aumento de este marcador (91). Diferentes análisis retrospectivos que evalúan el rendimiento diagnóstico han mostrado que usando diferentes puntos de corte entre 10-20 ng/ml considerados como óptimos para realizar cribado, la sensibilidad es del 60% y la especificidad del 80% mientras que con valores más altos de 200 ng/ml la sensibilidad disminuye al 22% con alta especificidad, como indica el estudio de Trevisani et al, de 2001 (92).

En nuestro trabajo, valoramos la AFP como variable continua y categorizándola en 3 niveles(<10 ng/ml, 10-200 ng/ml y >200 ng/ml). La literatura no es concluyente en cuanto a los puntos de corte más adecuados para el estudio de este parámetro. Niveles <10 ng/ml son considerados normales, niveles entre 10 y 20 parecen los óptimos para el cribado y finalmente niveles mayores de 200 ng/ml son, poco sensibles, pero muy específicos para esta lesiones. Queda un grupo intermedio entre los 20 y los 200 muy heterogéneo.

En nuestra serie la mediana (percentil 50) fue de 13,3 ng/ml. El 43,1% (57 pacientes) tenía niveles de AFP <10 ng/ml, el 44,7% (59 pacientes) entre 10 y 200 ng/ml y un 2,2%(16 pacientes) >200 ng/ml.

Pruebas radiológicas

Las técnicas de imagen disponibles para el cribado, diagnóstico y seguimiento del CHC en los pacientes cirróticos son la ECO TC y la RM. En la primeras etapas del trasplante se ha utilizado, y aun hoy bajo determinados criterios, la arteriografía selectiva de la arteria hepática con lipiodol, tanto como técnica de diagnóstico como técnica de tratamiento para la quimioembolización La TC y la RM, a pesar de tener una buena sensibilidad y especificidad (68% y 93%, 81% y 85%, respectivamente) (194) no se utilizan como método de vigilancia y diagnóstico inicial por la radiación en el primer caso y por coste/beneficio en ambos casos, quedando reservadas para la confirmación diagnóstica y estadificación cuando la lesión es sospechada con la ECO.

La ECO es la técnica menos invasiva, se puede repetir periódicamente sin ningún riesgo para el paciente y tiene, en manos expertas, una sensibilidad del 60–80% y especificidad de 45–96%.

En nuestro estudio todas las pruebas radiológicas identificaron mayoritariamente un único nódulo. Se hizo ECO al 92,5% de los pacientes, identificando un nódulo único en 103 pacientes, y en menos casos identificó 3 ó más CHC. El CHC, en fase inicial, suele ser único, aunque el 20% de los casos puede ser multinodular por la aparición de varios focos. en alteraciones difusas del parénquimas la ECO puede detectar fácilmente un nódulo bien definido, sin embargo en un hígado muy nodular puede haber tantas imágenes de nódulos de regeneración que un nódulo nuevo, un CHC, puede pasar desapercibido (195). La TC, realizada al 71,8% de los pacientes, identificó un nódulo solitario en 71 pacientes. La RM identificó un único nódulo en 72 pacientes (de los 101 a los que se realizó). Cuando el paciente era portador de más de 3 nódulos, éstos fueron mejor identificados por RM y TAC.

Diversos autores han indicado que cuando el CHC es menor de 2 cm, la probabilidad de que la lesión esté bien localizada y no tenga invasión vascular, es alta (97). En nuestro estudio el tamaño medio del nódulo mayor fue establecido de forma muy similar en todas las pruebas ($2.7\pm 1,2$ cm en la ECO, $3\pm 1,4$ cm en el TC, $2,8\pm 1,4$ cm en la RM y $2,9\pm 1.2$ cm en la arteriografía con lipiodol).

A pesar de todos los avances en la radiología y la experiencia de los radiólogos, la técnicas de imagen no tienen una correlación del 100% con los hallazgos en el hígado explantado. La literatura indica que en más de un 25%, llegando al 50% en algunas series, fundamentalmente en tumores pequeños y multifocales, no hay concordancia entre ambas pruebas, la radiológica y la anatomopatológica (101,151,196).

En el presente estudio, la pruebas de imagen diagnosticaron correctamente el tamaño del nódulo principal, hasta en un 70% de los casos, sin embargo no identificaron bien el número de nódulos. La arteriografía lipiodol infradiagnosticó el tamaño hasta en el 75% de los casos. pero identificó mejor que las otras pruebas el número de nódulos (Tabla 16).

Biopsia

A pesar de los avances técnicos en la pruebas de imagen y la experiencia, cada vez mayor, de los radiólogos, en ciertas ocasiones, es necesario realizar una punción del nódulo hepático. De acuerdo al Grupo Internacional de Consenso para Neoplasias Hepatocelulares y a las guías de consenso actuales, se recomienda la biopsia de los nódulos en los pacientes no cirróticos y cuando la imagen sea no concluyente o atípica en hígados cirróticos(98,102,197). En nuestra serie se confirmó el diagnóstico mediante biopsia en 39 pacientes de los 135 con radiología sospechosa de CHC (24,3%).

Criterios de Milán

Hasta el año 1996, con la publicación en *New England Journal of Medicine*, del artículo de Mazzaferro y cols (147) de lo que hoy conocemos como "criterios de Milán", se habían trasplantado un importante número de pacientes con cirrosis hepática y CHC, con criterios de selección amplios, no comunes en los grupos de trasplantes, con la consiguiente variedad de resultados negativos en cuanto a recurrencia y supervivencia (146,198). Mazzaferro en su estudio, de 48 pacientes, describe una supervivencia global a los 4 años del 75% y una tasa de recidiva del CHC del 8%. Los criterios de Milán incluyen a tumores únicos ≤ 5 cm y no más de 3 tumores, ninguno de los cuales es mayor de 3 cm.

El trabajo de Mazzaferro continua vigente en la actualidad y ha sido validado por numerosos grupos a largo de todos estos años incluido el propio grupo de Milán. La supervivencia global a 5 años de los pacientes que cumplían los criterios de Milán (65%-78%) fue similar a la de los operados por indicaciones distintas del CHC según los registros europeo y estadounidense (65%-87%, respectivamente). A la vista de su éxito, los criterios de Milán se han integrado en el sistema de clasificación BCLC y en el estadiaje pretrasplante UNOS para la asignación de órganos en los EEUU, y continúan siendo el sistema de referencia con el que comparar cualquier otro conjunto de criterios pronósticos propuesto para ampliar la indicación del trasplante hepático en los pacientes cirróticos con CHC (11,84,148).

El hecho de que determinados pacientes que excedían los criterios de Milán (en el hígado explantado) tuvieran una buena tasa de supervivencia global y una baja tasa de recidiva, llevó a algunos grupos a plantearse la posibilidad de expandir los criterios descritos por Mazzaferro et al y ofrecer la oportunidad de trasplante a aquellos pacientes q, preoperatoriamente, no los cumplieran. Así, en 2001, el grupo de Francis Yao y la patóloga Linda Ferrell, de la Universidad de California San Francisco, publican en *Hepatology* los llamados "criterios UCSF", considerando como candidatos a trasplante hepático los pacientes cirróticos con CHC único de tamaño $\leq 6,5$ cm ó 2–3 nódulos de tamaño $\leq 4,5$ cm y diámetro total del tumor ≤ 8 cm (152). A esta propuesta se les han añadido

otras, como la del propio grupo de Milán, con el llamado "criterio Up to seven", en los que se obtiene el valor de 7 al sumar el tamaño del tumor más grande con el número de tumores (199).

Con todo, en el contexto de la escasez de órganos para el trasplante de hígado, una extensión de los límites de trasplante para el CHC debe tener en cuenta tanto el beneficio individual para los pacientes con CHC, como las consecuencias para todos los receptores hepáticos potenciales. Es esencial considerar de qué forma la ampliación de los criterios de Milán afectarán en la supervivencia de los pacientes que son candidatos a trasplante hepático por otra causa, que no son portadores de CHC y que, por tanto, no se priorizan en lista de espera con puntos adicionales al MELD (148).

En nuestra serie, en 131 de los 135 pacientes diagnosticados de CHC preoperatoriamente, se confirmó CHC. En 25 pacientes se diagnosticó en el estudio del explante. De los 135 pacientes diagnosticados de CHC preoperatoriamente cumplían los criterios de Milán casi el 90% (121 pacientes, 89,6%). En el 10% restante, la mayoría (11 pacientes, 7,4%) cumplían los criterios UCSF y 3 pacientes (2.2%) excedían ambos criterios.

De los 121 pacientes, diagnosticados preoperatoriamente y que cumplían los criterios de Milán, éste diagnóstico fue correcto en el 70% (75 pacientes) confirmándose dicho cumplimiento en la pieza de explante, lo cual indica que la adopción de estos criterios preoperatoriamente, tiene una elevada fiabilidad en el momento de indicar la inclusión en lista de espera de un paciente cirrótico y con sospecha de CHC.

En el explante, de los 156 paciente con diagnóstico de CHC (en 4 pacientes tratados en lista de espera, no se encontró viabilidad tumoral), 63,5% (99 pacientes) cumplían los criterios de Milán y hasta un 36,5% no los cumplían (57 pacientes). De éstos últimos, 19 pacientes cumplen con los criterios de UCSF y 38 pacientes (24%) excedían ambos criterios.

Atendiendo a la evolución en el tiempo y dividiendo nuestra serie en 3 períodos, confirmamos como con el paso del tiempo, gracias a la mejora en la técnicas de imagen, a la experiencia de los radiólogos y a los programas de screening, de acuerdo a las guías actuales (11,84,85) la concordancia entre los pacientes que cumplen criterios de Milán preoperatorios y en el explante van aumentando. Así, en el periodo de 1986 a 1997 hubo un 25% de coincidencia, entre los años 1997 y 2007, fue de 39%, sobre todo a expensas de los primeros años hasta que se impuso con claridad, en la comunidad internacional, los postulados de Mazzaferro. En el último período, entre 2008 y 2014 la coincidencia es del 61%.

Tiempo en lista de espera

El tiempo que los pacientes con CHC pueden permanecer de forma segura en la lista de espera de trasplante hepático es desconocida. Varios trabajos han estudiado el impacto de este tiempo en la supervivencia del trasplante de candidatos con CHC y de los receptores de trasplante. Destacamos el trabajo de Salvalaggio et al, de 2015, que estudia de forma retrospectiva 283 pacientes con CHC. El criterio de valoración principal fue la supervivencia. El tiempo de espera promedio para LT fue de 4,9 meses. La mortalidad en lista fue del 4,8%. Los autores concluyeron que el tiempo de espera no tenía ninguna relación con la supervivencia después del trasplante en paciente con CHC. Para los autores solo el MELD, de forma independiente tuvo impacto sobre la supervivencia tras el trasplante hepático con un HR = 1,05 y p = 0,048 (200).

En nuestro trabajo el tiempo medio en lista de espera de nuestros pacientes fue de 6.2±6 meses y, en contraposición al trabajo de Salvalaggio et al sí encontramos asociación significativamente estadística con la supervivencia global, tanto en el análisis univariante como en el multivariante con un HR 1,057 (IC95% 1,002-1,094) y p<0,001, en éste último. Los datos del RETH indican que el tiempo medio en lista de espera para adultos, en el año 2016, fue de 150 días. (201).

Tratamiento del CHC en lista de espera

Con objeto de prevenir la progresión tumoral en pacientes que cumplen criterios de Milán, la mayoría de los centros emplean tratamientos adyuvantes mientras se encuentran en la lista de espera. De acuerdo a las guías y documento de consenso (11,84,99) en las que se aconseja realizar tratamiento ablativo sobre el tumor cuando la lista de espera es superior a 6 meses, los pacientes de nuestro estudio fueron tratados con RF, inyección percutánea de alcohol y con quimioembolización (QETA).

Se realizó tratamiento sobre 97 pacientes de los 135 diagnosticados con las pruebas de imagen. El tratamiento más utilizado fue la RF (60,8%) seguida de QETA (21,6%). La inyección percutánea de alcohol se realizó en el 8.2% de los pacientes. En 9 pacientes se emplearon dos tratamientos. Al analizar la asociación entre el tratamiento en lista de espera, la recidiva y la supervivencia global, no encontramos diferencias significativas. Aunque, como hemos comentado anteriormente, las guías aconseja el tratamiento en lista, la literatura es controvertida. En efecto, Majno et al en 1997 (202) concluye en su estudio que la QETA mejora la resecabilidad en tumores inicialmente irresecables y consigue infraestadiar a los pacientes con tumores >3 cm, asociándose en ambos casos una supervivencias similar a los pacientes con una enfermedad menos extensa. Por su parte, Yao et al, en 2005 indica que el tratamiento en lista aporta beneficios en términos de supervivencia, en paciente con tumores T2 y T3 (203). Por el contrario, Decaens et al, concluye en su estudio, que las tasas de supervivencia son similares a las de los individuos no tratados (204). Otto et al, sugiere que la respuesta sostenida a la QETA es un mejor criterio de selección de trasplante hepático que la evaluación inicial del tamaño del tumor o número de nódulos (163). Los trabajos expuestos en la literatura se basa en estudios de casos controles o serie de casos, de forma no controlada por lo que los resultados son difíciles de evaluar.

Trasplante hepático

Los donantes en nuestro estudio fueron en su mayoría donantes en muerte encefálica y en 4 casos fueron donantes en asistolia Maastrich III. Las

características en cuanto a edad y sexo no difieren de los datos obtenidos del Registro Español de Trasplante Hepático o del Registro Europeo (205).

La media de días de ingreso en nuestra serie fue de 28 ± 19 días, dato que concuerda con la literatura. Por otra parte, los datos quirúrgicos técnicos y de morbilidad postoperatoria en términos de complicaciones biliares, vasculares o médicas no difieren de lo publicado en otras series (206–208).

Inmunosupresión

De acuerdo a la literatura los primeros inmunosupresores que marcaron la mejora en términos de supervivencia del paciente y del injerto fueron los inhibidores de la calcineurina. Sin embargo, los mismos fármacos pueden provocar neurotoxicidad, eventos cardíacos, nefrotoxicidad y riesgo de enfermedad maligna. Como en la mayoría de los grupos de trasplante, los pacientes de nuestro estudio recibieron inmunosupresión con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A o tacrólimus) asociado a azatioprina, micofenolato, y baxilisimab y, ocasionalmente, a esteroides, de acuerdo al protocolo en uso.

La investigación de los agentes inmunosupresores que reduzcan al mínimo el riesgo de recurrencia del CHC dio lugar a la utilización de los inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (imTOR). mTOR es una proteína implicada en procesos oncogénicos como el crecimiento y proliferación celular y la angiogénesis. Su actividad anticancerígena ha sido demostrada en cáncer de mama, vejiga y riñón.

Los trabajos de Cholongitas et al en 2014 indican que los pacientes, que cumplen criterios de Milán, tratados con imTOR, tienen menos recurrencias que aquellos tratados con anticalcineuríticos (173).

En una revisión sistemática de la literatura, Tarantino y cols, de la Universidad de Catania (Italia) en 2016, estudian la inmunosupresión de los pacientes cirróticos trasplantados por CHC y tratados con imTOR tanto en circunstancias de prevención de la recurrencia como tratamiento de la misma concluyendo que, aunque los resultados en la literatura son contradictorios y las poblaciones examinadas sean demasiado heterogéneas para extraer

conclusiones definitivas, el uso de imTOR es alentador en términos de resultados oncológicos en pacientes trasplantados por CHC, tanto para prevención como para el tratamiento de la recurrencia de CHC(172,209,210) .

Anatomía patológica

El 73% de los pacientes en nuestro estudio el CHC se localizaban en un solo lóbulo. La media de nódulos encontrados fue de 2 con un tamaño medio de 3,1 cm Hay numerosas referencias en la literatura que relaciona el tamaño tumoral con la invasión vascular. En el trabajo de Abdalla et al de 2005 la incidencia de invasión vascular microscópica aumentó con el tamaño del tumor de forma significativa (211). En nuestro estudio, de los 27 pacientes que presentaban invasión vascular, el 59,2% tuvieron un tamaño ≤ 5 cm y el 40,3% superaban los 5 cm sin poder demostrar significación estadística, probablemente por escasa muestra.

Mortalidad postoperatoria

El tiempo de estancia en el hospital tras el trasplante fue de $27,8 \pm 19$ días, dato que concuerda con la literatura (212).

A la finalización del estudio en Diciembre de 2014, hubo 90 pacientes (56,2%) que seguían vivos, la mortalidad fue del 36.8% y hubo 11 pacientes perdidos en el seguimiento. Con respecto a la mortalidad, 14 pacientes (8,75%) fallecieron en el postoperatorio inmediato, sin que fueran dados de alta. Los datos del RETH 2015 se asemejan a los nuestros (mortalidad en el primer mes postrasplante 8,9%, mortalidad entre el 1 y el 3^{er} mes 9,4%) (189).

La causa principal de mortalidad postoperatoria fue médica (40,6%, 26 pacientes) que incluye infección activa, hemorragia digestiva, eventos cardíacos y cerebrovasculares, por recidiva del CHC (22%, 13 pacientes), por recidiva de la causa de la cirrosis, sobre todo recidiva virus C (20,3%, 12 pacientes), y por la aparición de un tumor de novo (11,8%, 7 pacientes). siendo nuestros resultados comparables a los de la literatura. (206,213).

Análisis de los factores de recidiva

A pesar de la utilización de los criterios de Milán para seleccionar a los pacientes cirróticos con CHC para trasplante hepático, la recidiva del CHC oscila entre el 8-20%, según las series. Ello conlleva una importante repercusión en la supervivencia para estos pacientes. La mayor parte de las recidivas se dan los 2 primeros años y un 20% a partir del tercer año. La mediana de aparición oscila entre 12 y 24 meses y la mediana de supervivencia tras la recidiva sin tratamiento es de alrededor de 5-10 meses. La supervivencia tras la recidiva depende más del momento de aparición que de la localización de la misma (167,214).

En nuestra serie, 19 de los 160 pacientes estudiados, tuvieron recidiva del CHC, lo que supone un 11,8%. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 20 meses y ocurre, sobre todo, en los 3 primeros años, de tal manera que en el primer año la incidencia de recidiva es del 3,4% (IC 95% 1,4-8,0), el segundo año del 6,7% (IC 95% 3,5-12,5), al 5º año es del 13% (IC 95% 8,5-21,6) y al 10º año del 15% (IC 95% 9,7-24,7). como podemos observar en figura 18

La localización de la recidiva, en nuestros pacientes, ocurrió por igual en el hígado de manera aislada, extrahepática y ambas localizaciones. Este hecho difiere con los trabajos de algunos autores (169).

De los 19 pacientes que tuvieron recidiva, al finalizar nuestro estudio, habían fallecido 15, continuaban con vida 3 pacientes y 1 paciente se perdió en el seguimiento.

Para el estudio de los factores asociados a la recidiva tumoral tuvimos en cuenta los datos demográficos y epidemiológicos, los niveles de AFP, las técnicas radiológicas empleadas así como los tratamientos realizados en lista de espera. Igualmente analizamos la asociación con el cumplimiento de los criterios de Milán y con la morbilidad postoperatoria. También estudiamos el impacto del tratamiento con imTOR. Finalmente, hemos estudiado las

características anatomopatológicas en los pacientes en los que ha recidivado el CHC.

Desde el punto de vista epidemiológico no hemos encontrado asociación entre la recidiva y el sexo y edad tanto de los receptores como de los donantes, aunque en nuestro estudio el riesgo de recidiva es 2,27 veces mayor cuando la donante es mujer, aunque no alcanza significación estadística.

Respecto al tiempo en tiempo en lista de espera tampoco encontramos asociación significativa ni como variable continua ni cuando se categorizó en mayor y menor de 6 meses (datos no mostrado), al contrario que Samoylova et al, del grupo de UCSF, en cuyo trabajo demuestran que un tiempo largo en lista de espera hace disminuir, de forma significativa, el riesgo de recurrencia del CHC en el primer año tras el trasplante. Los autores sugieren la implementación de un periodo de 120 días en lista de espera antes del trasplante. No obstante, son necesarios trabajos futuros para optimizar la selección de pacientes para trasplante más allá del tamaño y número de tumores (215).

En cuanto a la asociación entre la etiología y la recidiva tumoral encontramos que los pacientes cuya causa de la cirrosis fue el alcohol tienen más del doble de riesgo de recidiva SHR 2,3 (IC95% 1,0-6,6) que el resto de etiologías, demostrándose significación estadística ($p < 0,05$). Por el contrario, algunos autores como Herrero et al de la Clínica Universitaria de Navarra y Tosso y cols de Ginebra (154,216) no observan esta asociación aunque sí una mayor incidencia, sin significación estadística, con la etiología vírica.

En nuestra serie, encontramos 103 pacientes portadores de HVC, de los cuales recidivan un 6,8% (4 pacientes), 14 pacientes con HVB de los que recidivan el 7,1% (1 paciente) y 34 con hepatopatía alcohólica de los que recidivan el 26,4%, 10 pacientes (dato no mostrado). En este último grupo hay más casos de invasión vascular y de la cápsula y el tamaño medio de los tumores es también mayor.

Al igual que en el trabajo de Tosso et al, MELD tampoco mostró asociación significativamente estadística con la recidiva del CHC. (216,217).

Encontramos asociación estadísticamente significativa entre los niveles de AFP y la recidiva, del CHC, de acuerdo a lo descrito en la literatura. En nuestro trabajo valoramos la AFP como variable continua y categorizándola en 3 niveles(<10 ng/ml, 10-200 ng/ml y >200 ng/ml). La literatura no esta totalmente de acuerdo en cuanto a los puntos de corte más adecuados para el estudio de este parámetro. Niveles <10 ng/l son considerados normales, los niveles entre 10 y 20 parecen los óptimos para el cribado y finalmente los niveles mayores de 200 ng/dl son, poco sensibles, pero muy específicos para esta lesiones. Queda un grupo intermedio entre los 20 y los 200 muy heterogéneo. En nuestra serie la mediana (percentil 50) fue de 13,3 ng/ml. El 43,1% (57 pacientes) tiene niveles de AFP inferiores a 10 ng/ml, el 44,7% (59 pacientes) entre 10 y 200 ng/ml y un 2,2%(16 pacientes) con más de 200 ng/ml. Observamos asociación estadísticamente significativa con niveles de AFP por encima de 200ng/ml , con un SHR 22,612 (IC95% 2,683-188,771) y $p = 0,004$. Aunque como indicamos más arriba los pacientes cirróticos con CHC y niveles entre 10 y 20 ng/ml pueden ser muy heterogéneos, observamos que para este grupo, el riesgo de recidiva es 7,6 veces superior con respecto a los pacientes con niveles < 10ng/ml, rozando la significación estadística ($p = 0,059$). Hará falta un estudio más profundo para determinar en este grupo, los paciente con más riesgo de sufrir recidiva. Estos datos concuerdan con la literatura en el que en varios trabajos recientes asocian de forma significativa, niveles elevados de AFP (>200 ng/ml) con la recidiva del CHC, y, como veremos más adelante con la supervivencia global (170,218,219).

Las pruebas radiológicas, en nuestro trabajo diagnosticaron correctamente el tamaño del nódulo principal, hasta en un 70% de los casos, sin embargo no identificaron bien el número de nódulos. Al estudiar la asociación entre la recidiva tumoral y las pruebas de imágenes peroperatorias , encontramos asociación, estadísticamente significativa, entre el tamaño del nódulo mayor

observado tanto en la resonancia como en el TAC, de tal manera que por cada cm adicional de tamaño el riesgo de recidiva se multiplica por 1,2 ($p < 0.001$ para RM y $p = 0,014$ para TC). Esta asociación no se observó ni con la ECO ni con la arteriografía lipiodol y concuerdan con los datos de la literatura. Como veremos más adelante, el tamaño tumoral tiene una clara asociación con la recidiva y tanto TC como RM identifican bien esta variable (151,188).

Con respecto al tratamiento de los pacientes en lista de espera como "puente" al trasplante, con QETA, radiofrecuencia o inyección percutánea de alcohol, disminuyendo la salida de lista de espera y la recidiva, aun son necesarios estudios prospectivos y de coste efectividad que avalen su utilización como indicaba el grupo de Daniel Cherqui en su trabajo de Liver transpaltation de 2011 (220). En nuestro trabajo, no encontramos diferencias significativas en términos de recidiva con ninguno de los tratamientos aplicados, al contrario que en el trabajo de Cescon et al, en el que el tratamiento en lista fue predictivo de menor recurrencia de la enfermedad (Odds Ratio = 4,84; IC95%1,42–16,42; $p = 0,01$), junto con los niveles elevados de AFP y la invasión microvascular (170).

Con respecto a los criterios de Milán, encontramos asociación estadísticamente significativa con la recidiva, SHR 5,161 (IC95% 1,686-15,794) y $p = 0,004$, cuando los hallazgos del explante superaban dichos criterios. Estos datos concuerdan con el trabajo de Ravaioli et al, de 2004 (221) estando en contraposición a los trabajos de los mismos autores en 2010 (170).

El tratamiento con imTOR ha sido estudiado tanto para la prevención de la recidiva tumoral, en pacientes de alto riesgo (invasión vascular, invasión capsular, tamaño >5 cm), como para el tratamiento una vez ocurrida la recidiva, junto a ICN, sorafenib o solo (172,222,223).

De los 32 paciente que, en nuestro estudio, se han tratado con imTOR el 34,3% (11 pacientes) ya habían hecho la recidiva, un 37,5% (12 pacientes) se trataron por presentar factores de riesgo de recidiva del CHC en la pieza de explante (invasión microvascular) y 28% (9 pacientes) por otras causas.

Hay pocos estudios y con un número muy limitado de pacientes, con respecto al tratamiento con imTOR en la recidiva del CHC después del trasplante,

Gómez-Martín et al, en el que asocia sirólimus con sorafenib, concluye en su trabajo que la administración de ambos fármacos podría ser eficaz a pesar de la toxicidad (176). En nuestro estudio, 8 pacientes de los 11 tratados por recidiva del CHC habían fallecido al finalizar el estudio.

En nuestro trabajo, hemos estudiado también el impacto del tratamiento con imTOR en aquellos pacientes con factores de riesgo de recidiva tumoral. De los 27 pacientes con invasión microvascular, fueron tratados con ICN (tacrólimus) el 55,6% (15 pacientes), el resto recibieron tratamiento con imTOR (44,4%, 12 pacientes). Aunque el análisis estadístico de supervivencia en este grupo de pacientes con elevado riesgo de recidiva tumoral, en función del tratamiento inmunosupresor recibido, no encontró diferencias significativas, se observó que la mortalidad en los pacientes que reciben imTOR es menor que los que reciben ICN (tasa de incidencia de mortalidad con imTOR 9 por 100 personas/año, tasa de incidencia de mortalidad con ICN 19 por 100 personas/año). La supervivencia global en los pacientes tratados con imTOR fue del 80% al primer año y del 44% al 5º años, en cambio la supervivencia global de los tratados con ICN fue del 58% al año y del 29% al 5º año. Estos datos están en consonancia con lo reflejado en la literatura. En efecto, En el trabajo de Cholangitas et al, en 2014 observa que los pacientes tratados con imTOR tienen una supervivencia libre de enfermedad mayor que aquellos tratados con ICN. Por su parte Ferreiro et al, en 2015 encuentra que los pacientes con alto riesgo de recidiva del CHC tratados con imTOR presentan una mejor supervivencia global y una menor tasa de recurrencia a 2 y 5 años. Finalmente, un reciente ensayo de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto concluyó que el empleo de sirólimus aunque no mejora la supervivencia libre de enfermedad más allá de los 5 años si tiene un beneficio evidente en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en los primeros 3 a 5 años, especialmente en pacientes de bajo riesgo (175).

Desde los artículos iniciales de Colombo (224) todos los trabajos publicados hasta la fecha han puesto de manifiesto la relación del tamaño tumoral, tanto

como nódulo único como suma de nódulos (158) así como el número de nódulos, con la recidiva del CHC en el hígado trasplantado. Igualmente todos los trabajos que estudian la recidiva encuentran la invasión micro y macrovascular, así como la afectación capsular y la presencia de ganglios linfáticos como factores de riesgo para la misma (209,217,225,226).

En nuestro estudio, de los 19 pacientes que recidivaron, 9 de ellos (47%) tuvieron un tamaño > 5 cm, encontrándose asociación estadísticamente significativa, en comparación con los tumores <3 cm, entre la recidiva y el tamaño tumoral con un SHR 4,742 (IC95% 3,042-31,194) y $p < 0,001$.

De la misma manera, 9 de los 19 pacientes (47,3%) presentaron afectación capsular, que se asoció, también de forma significativa a la recidiva con un SHR 7,935 (IC95% 3,063-20,556) y $p < 0,001$. De la misma manera la afectación microvascular en el explante se relaciona de forma significativa con la recidiva con un SHR 5,968 (IC95% 2,206-14,719) y $p < 0,001$. Los 2 únicos pacientes de la serie con afectación ganglionar tuvieron recidiva del CHC, pero en estos dos casos, también tuvieron invasión microvascular.

No hubo pacientes con nódulos satélites y no encontramos asociación de la recidiva con la necrosis tumoral.

En el trabajo de Rodríguez-Perálvarez et al los autores encuentran significación estadística, entre niveles elevados de tacrólimus (>10 ng/ml) en el primer mes y la recidiva del CHC. Nosotros no hemos podido demostrar tal conclusión. En este trabajo, también son factores de riesgo de recidiva el tamaño del nódulo mayor (RR 1,3 y $p < 0,001$), la invasión microvascular (RR 2,82 y $p = 0,005$), y la invasión macrovascular (RR 4,57 y $p = 0,003$) (227).

El modelo final, multivariante de los factores asociados a la recidiva tumoral incluyó solamente el tamaño tumoral >5 cm con un SHR 1,267 (IC95% 1,128-1,424) y $p < 0,001$ y los niveles de AFP por encima de 200 ng/ml, SHR 13,488 (0.735-52,183) y $p < 0,05$, lo que concuerda con los datos de la literatura.

Análisis de supervivencia global

Los resultados de nuestro estudio con respecto a los factores que se asocian a la supervivencia global de los pacientes, son comparables con los encontrados en la literatura y algunos de los autores han sido citados en los párrafos precedentes.

Al finalizar nuestro estudio, siguen vivos un 90 pacientes, habiendo fallecido 59 pacientes. La mediana de supervivencia global fue de 14 años. El 25% de los pacientes falleció a los 2,5 años tras el trasplante.

La supervivencia fue del 83%, 72,6%, 67,3% y 57,3% a uno, tres, cinco y 10 años respectivamente

No hemos encontrado asociación con la supervivencia, estadísticamente significativa, ni el sexo ni la edad del receptor y el donante, ni tampoco con la causa de la cirrosis. Asimismo, tampoco hubo asociación con el MELD.

Sí hemos encontrado esta asociación con el tiempo en lista de espera, como hemos indicado más arriba, con HR 1,068 (IC95% 0,028-1,110) y $p < 0,001$.

De la misma manera, y al igual que ocurrió con la recidiva, hemos encontrado asociación entre la supervivencia global y los niveles de AFP > 200 ng/ml, en comparación con niveles inferiores, con un HR 2,502 (IC95% 1,007-6,216) y $p < 0,05$, en consonancia con lo publicado en la literatura (218).

Los resultados obtenidos en las pruebas de imagen preoperatorias (ECO, TC, RM, arteriografía lipiodol) en cuanto a tamaño y número de nódulos no se asociaron de forma significativa a la supervivencia, al igual que los tratamientos sobre el tumor, realizados en lista de espera. En nuestro estudio, los criterios de Milán no se asocian a la supervivencia global.

La mayoría de nuestros pacientes fallecen en primer lugar por complicaciones médicas tras el trasplante habiendo objetivado asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones médicas y la supervivencia global.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el tamaño >5 cm se asocia de forma significativa a la supervivencia global con un HR 2,224 (IC95% 1,141-4,335) y $p < 0,05$. De la misma manera, la invasión de la cápsula y la invasión microvascular son factores de riesgo para la supervivencia y se asocian de forma significativa con ella, como indican la mayoría de los trabajos consultados (228) con un HR 2,123 (IC95% 1,124-4,009) y 2,176 (IC95% 1,208-3,919), respectivamente y $p < 0,05$ en ambos casos.

Coincidimos también con otros autores (229–231) en la asociación, estadísticamente significativa, de la supervivencia global con la recidiva del CHC con un HR 3,373 (IC95% 1,852-6,144) y $p < 0,0001$

El análisis multivariante se asoció de manera significativa con la supervivencia global, el tiempo en lista de espera con un HR 1,057 (IC95% 1,022-1,094) y $p < 0,001$, y la recidiva del CHC con un HR 3,358 (1,769-6,373) y $p < 0,001$.

8. Conclusiones

1. Se ha producido un progresivo aumento porcentual en el número de trasplantes hepáticos por CHC sobre cirrosis a lo largo de las 3 últimas décadas.
2. Las pruebas de imagen clasifican incorrectamente el diagnóstico de CHC, en el 30% de los casos, observándose una mejor correlación entre el diagnóstico radiológico preoperatorio y los hallazgos en la pieza de explante, en las últimas décadas.
3. La tasa de recidiva tumoral fue del 11,8%, siendo los niveles de AFP >200 ng/ml y el tamaño del tumor >5 cm, en el explante, los factores de riesgo asociados a recidiva del CHC.
4. La supervivencia global fue del 83%, 72.6% y 67.3% a uno, tres y cinco años respectivamente. Los factores de riesgo asociados a la supervivencia fueron el tiempo en lista de espera y la recidiva de CHC.
5. El empleo de imTOR, en pacientes con factores de riesgo de recidiva, se asocia a una tendencia, no significativa, de mejor supervivencia global,

9. Bibliografía

1. Starzl TE, Marchioroc TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS WW. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 Dec;117:659–76.
2. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer.* 2010 Dec;127(12):2893–917.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer.* 2015 Mar;136(5):E359-86.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74–108.
5. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, Ladrón De Guevara L. The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *Oncologist* [Internet]. 2010;15(suppl 4):5–13. Available from: http://theoncologist.alphamedpress.org/content/15/suppl_4/5.full.pdf
6. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42(SUPPL. 3):206–14.
7. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: A 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(19):1348–55.
8. elSaadany S, Tepper M, Mao Y, Semenciw R, Giulivi A. An epidemiologic study of hepatocellular carcinoma in Canada. *Can J Public Health.* 2002;93(6):443–6.
9. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology.* 2008;48(1):137–45.
10. Santoyo J, Suárez MA, Fernández JL, Jiménez M, Ramírez C, Pérez Daga A, et al. Tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma en el paciente cirrótico: resección o trasplante? *Cir Esp.* 2001;70(1):42–8.
11. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del

- documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11):511.e1-511.e22.
12. Garcia-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, Primo J, del Olmo JA. Incidence and epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003 Jun;95(6):381-384-388.
 13. Varela M, Reig M, Mata M de la, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(13):569–76.
 14. Elizalde I, Saldaña C, Goñi S P c et al. El hepatocarcinoma en la Comunidad Foral de Navarra : estudio de características y evolución en la práctica clínica habitual. *An Sist Sanit Navar*. 2016;39(2):255–60.
 15. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15943–54.
 16. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001;48(2):251–9.
 17. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(5):578–82.
 18. Solís-Herruzo JA. Carcinoma hepatocelular. Epidemiología y factores etiológicos. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2003;95(6):373–6.
 19. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)*. 1978 Dec;25(6):423–30.
 20. Aguirre IB, Fuste LC. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. *Jano*. 2010;49–59.
 21. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park J-W, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015;62(2):440–51.
 22. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:S2–3.
 23. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral

- hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr;244(4902):359–62.
24. El-Serag HB1, Lau M, Eschbach K, Davila J GJ. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the United States: *Arch Intern Med*. 2007;167(18):1983–9.
 25. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2009 Jun;50(6):1142–54.
 26. Anzola M, Cuevas N, Lopez-Martinez M, Saiz A, Burgos JJ, de Pancorbo MM. Frequent loss of p53 codon 72 Pro variant in hepatitis C virus-positive carriers with hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2003 Apr;193(2):199–205.
 27. Guo XZ, Shao XD, Liu MP, Xu JH, Ren LN, Zhao JJ, et al. Effect of bax, bcl-2 and bcl-xL on regulating apoptosis in tissues of normal liver and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2002;8(6):1059–62.
 28. Sofia MJ, Bao D, Chang W, Du J, Nagarathnam D, Rachakonda S, et al. Discovery of a beta-d-2'-deoxy-2'-alpha-fluoro-2'-beta-C-methyluridine nucleotide prodrug (PSI-7977) for the treatment of hepatitis C virus. *J Med Chem*. 2010 Oct;53(19):7202–18.
 29. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211–21.
 30. Katherine A. McGlynn, Jessica L. Petricka and WTL. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. 2015;819(2):223–38.
 31. Kruse R, Kramer J, Tyson G, Duan Z, Chen L, El-Serag H KF. Clinical Outcomes of Hepatitis B Virus Co-infection in a United States Cohort of Hepatitis C Virus-infected Patients. *Hepatology*. 2014;60(6):1871–8.
 32. Cho LY, Yang JJ, Ko K-P, Park B, Shin A, Lim MK, et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Int J cancer*. 2011 Jan;128(1):176–84.
 33. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;9(6):765–79.

34. MacDonald DC, Nelson M, Bower M, Powles T. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol*. 2008;14(11):1657–63.
35. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in VIH-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):143–50.
36. Hamid AS, Tesfamariam SG, Zhang Y, Zhang ZG. Aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma in developing countries: Geographical distribution, mechanism of action and prevention (Review). *Oncol Lett*. 2013;5(4):1087–92.
37. Liu Y, Wu F. Global burden of Aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: A risk assessment. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):818–24.
38. Magnussen A, Parsi MA. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. *World J Gastroenterol*. 2013;19(10):1508–12.
39. Askgaard G, Leon DA, Kjaer MS, Deleuran T, Gerds TA, Tolstrup JS. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):929–37.
40. Sheron N1, Hawkey C GI. Projections of alcohol deaths — a wake-up call. *Lancet*. 2011;377(9774):1297–9.
41. Schutze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Apr;342:d1584.
42. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1526–35.
43. Mancebo A, Gonzalez-Dieguez ML, Cadahia V, Varela M, Perez R, Navascues CA, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;11(1):95–101.
44. Grewal P, Viswanathen VA. Liver cancer and alcohol. *Clin Liver Dis*. 2012

- Nov;16(4):839–50.
45. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer*. 2011;11(1):446.
 46. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208–36.
 47. Wong CR, Nguyen MH, Lim JK. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(37):8294–303.
 48. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1497–511.
 49. Niu J, Lin Y, Guo Z, Niu M, Su C. The Epidemiological Investigation on the Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma: A Case-Control Study in Southeast China. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2758.
 50. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S, Hanaoka T, Ogata J, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(4):293–300.
 51. Modi A, Feld J, Park Y et al. Increased caffeine consumption is associated with reduces hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2010;51(1):201–9.
 52. Fon Sing M, Yang W-S, Gao S, Gao J, Xiang Y-B. Epidemiological studies of the association between tea drinking and primary liver cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2011 May;20(3):157–65.
 53. Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer*. 2010;9(6):1–13.
 54. Polesel J, Talamini R, Montella M, Maso LD, Crovatto M, Parpinel M, et al. Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Eur J Cancer*. 2007 Nov;43(16):2381–7.
 55. Talamini R, Polesel J, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, Tommasi LG, et al. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int J cancer*. 2006 Dec;119(12):2916–21.

56. Kew MC. Hepatic Iron Overload and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2014;3:31–40.
57. Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, Thrift AP, Parepally M, Shakhathreh MH, et al. Incidence and Determinants of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;(Feb 12):S1542–3565 [Epub ahead of print].
58. Parés A. Historia natural de la cirrosis biliar primaria. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(8):500–7.
59. Clark VC. Liver Transplantation in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Clin Liver Dis*. 2017 May;21(2):355–65.
60. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2006;27(1):77–84.
61. Ros J, Vilaseca MA, Lambruschini , Mas A, González E, Pascuala HE. Evolución de un caso de tirosinemia crónica tipo I tratado con NTBC. *An Españoles Pediatría*. 2001;54(3):305–9.
62. van Spronsen FJ, Bijleveld CMA, van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):90–3.
63. Graziadei IW, Joseph JJ, Wiesner RH, Therneau TM, Batts KP, Porayko MK. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):1058–63.
64. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Alonso A, Rubio S, Hernandez A, Pajares JM, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;16(7):689–92.
65. Whittle C, Hepp J, Armas R, Schultz M. [Porphyria cutanea tarda, hemosiderosis and hepatocellular carcinoma: report of one case]. *Rev Med Chil*. 2010 May;138(5):581–5.
66. Salata H, Cortes JM, Enriquez de Salamanca R, Oliva H, Castro A, Kusak E, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma.

- Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol.* 1985;1(5):477–87.
67. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Feb;126(2):460–8.
68. Chen H, Shieh J, Chang C, Chen T, Lin J, Wu M, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut.* 2013;62:606–15.
69. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D B V, Grando-Lemaire V, Ganne-Carrie N TJ, Vicaut E and B. Effect of Long-term Propranolol Treatment on Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with HCV-Associated Cirrhosis. *Cancer Prev Res.* 2012;5(8):1007–15.
70. Lai S-W, Liao K-F, Lai H-C, Muo C-H, Sung F-C, Chen P-C. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol.* 2013 Jun;28(6):485–92.
71. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013 Feb;144(2):323–32.
72. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 1993 Feb;53(4):790–4.
73. Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, Hirohata T. Serum Testosterone : Estradiol Ratio and the Development of Hepatocellular Carcinoma among Male Cirrhotic Patients. *Cancer Res.* 2000;60:5106–10.
74. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):506–13.
75. Xu R, Hajdu CH. Wilson disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;4(6):438–9.
76. Reyes C. Hepatocellular carcinoma in Wilson disease-related liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;4(6):435–9.
77. van Meer S, de Man RA, van den Berg AP, Houwen RHJ, Linn FHH, van Oijen MGH, et al. No increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis due to Wilson disease during long-term follow-up. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;30(3):535–9.

78. van Kaick G, Delorme S. [Retention of contrast media in the history of radiology : Sequelae of the former use of thorostrast and new challenges]. *Radiologe*. 2016 Dec;56(12):1072–8.
79. Chou Y-H, Chiou H-J, Tiu C-M, Chiou S-Y, Lee S-D, Hung G-S, et al. Duplex Doppler ultrasound of hepatic Schistosomiasis japonica: a study of 47 patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2003 Jan;68(1):18–23.
80. Chien Y-C, Jan C-F, Chiang C-J, Kuo H-S, You S-L, Chen C-J. Incomplete hepatitis B immunization, maternal carrier status, and increased risk of liver diseases: a 20-year cohort study of 3.8 million vaccinees. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):125–32.
81. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):230–6.
82. Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote E, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011 Jun;140(7):1990–9.
83. De Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56(SUPPL. 1):75–87.
84. Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De T, Ducreux M, et al. Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Hepatol*. 2012;56(4):908–43.
85. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):836–53.
86. Yeh YP, Hu TH, Cho PY, Chen HH, Yen AMF, Chen SLS, et al. Evaluation of abdominal ultrasonography mass screening for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology*. 2014;59(5):1840–9.
87. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013

- Aug;38(3):303–12.
88. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992 Jul;16(1):132–7.
 89. Han K-H, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jul;47(6):538–44.
 90. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*. 2003 May;37(5):1114–21.
 91. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005 Sep;43(3):434–41.
 92. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001 Apr;34(4):570–5.
 93. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S20-37.
 94. Sato Y, Sekine T, Ohwada S. Alpha-fetoprotein-producing rectal cancer: calculated tumor marker doubling time. *J Surg Oncol*. 1994 Apr;55(4):265–8.
 95. Pleguezuelo M, Lopez-Sanchez LM, Rodriguez-Ariza A, Montero JL, Briceno J, Ciria R, et al. Proteomic analysis for developing new biomarkers of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2010;2(3):127–35.
 96. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J*

- Transplant. 2010 Jan;10(1):129–37.
97. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2010 Feb;30(1):17–25.
 98. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008 Jan;47(1):97–104.
 99. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020–2.
 100. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology.* 2015 Mar;61(3):1056–65.
 101. Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibanez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2011 Oct;17 Suppl 2:S117-27.
 102. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology.* 2009 Feb;49(2):658–64.
 103. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2012 Oct;61(10):1481–7.
 104. Tejeda-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, González-Aguirre A, Vilatobá-Chapa M, Armengol-Alonso A, Escobar-Penagos F, Torre A, Sánchez-Ávila JF C-PD. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World J Hepatol.* 2015;7(3):362–76.
 105. Minguez B VALJ. La firma genética para el diagnóstico molecular del carcinoma hepatocelular. *GH Contin.* 2007;6(6):274–8.

106. Kan Z, Zheng H, Liu X, Li S, Barber TD, Gong Z, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in hepatocellular carcinoma. *Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in hepatocellular carcinoma*. *Genome Res.* 2013;23(23):1422–33.
107. Yu DC, Chen J, Ding YT. Hypoxic and highly angiogenic Non-Tumor Tissues Surrounding Hepatocellular Carcinoma: The “Niche” of endothelial progenitor cells. *Int J Mol Sci.* 2010;11(8):2901–9.
108. Tang X, Guo N, Xu L, Gou X, Mi M. CD147/EMMPRIN: an effective therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *J Drug Target.* 2012 Aug;
109. Mohan CD, Bharathkumar H, Bulusu KC, Pandey V, Rangappa S, Fuchs JE, et al. Development of a novel azaspirane that targets the Janus Kinase-signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 2014;289(49):34296–307.
110. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646–9.
111. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):464–70.
112. Cheng SJ, Freeman RBJ, Wong JB. Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2002 Apr;8(4):323–8.
113. Campos-varela I, Castells L. Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(7):439–46.
114. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. A nssessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach - The albi grade. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):550–8.
115. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer.* 1993;67(4):773–5.

116. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer*. 1992;28A(8–9):1328–30.
117. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):751–5.
118. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol*. 1999 Jul;31(1):133–41.
119. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
120. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):698–711.
121. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002 Mar;94(6):1760–9.
122. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology*. 2008;75 Suppl 1:83–90.
123. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. Aasld Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. t. 2016;
124. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(SUPPL. 7):41–8.
125. 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(3):421–30.
126. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907–17.
 127. Gómez S, Gómez C, Segura M. Guía para el diagnóstico , estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin.* 2007;128(19):741–8.
 128. Llovet, JM, Bru C BJ. Prognosis of hepatocellular carcinoma:The BCLC Staging Clasification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329–38.
 129. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010 Apr;51(4):1274–83.
 130. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* 2012 Nov;32(4):348–59.
 131. Weinmann A, Koch S, Sprinzl M, Kloeckner R, Schulze-Bergkamen H, Duber C, et al. Survival analysis of proposed BCLC-B subgroups in hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int.* 2015 Feb;35(2):591–600.
 132. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.* 2006;66(24):11851–8.
 133. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med J* [Internet]. 2008;359:378–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0708857>
 134. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, Del Gaudio M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun;17 Suppl 2:119–29.
 135. Sposito C, Di Sandro S, Brunero F, Buscemi V, Battiston C, Lauterio A, et al. Development of a prognostic scoring system for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8194–202.
 136. Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, et al.

- Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology*. 2010 Jul;78 Suppl 1:125–30.
137. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Oct;22(10):721–7.
 138. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38:200–7.
 139. Tabrizian P, Schwartz ME. Surgical management of hepatocellular carcinoma. *Mt Sinai J Med*. 2012;79(2):223–31.
 140. Cucchetti A, Vitale A, Gaudio M Del, Ravaioli M, Ercolani G, Cescon M, et al. Harm and benefits of primary liver resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant*. 2010;10(3):619–27.
 141. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni 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(3):839–49.
 142. Li H-Y, Wei Y-G, Yan L-N, Li B. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 May;18(19):2415–22.
 143. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2004 Oct;10(10):1294–300.
 144. Yang PC, Ho CM, Hu RH, Ho MC, Wu YM, Lee PH. Prophylactic Liver Transplantation for High-risk Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *World J Hepatol*. 2016;8(31):1309–17.

145. Yao F. Hepatocellular carcinoma Resection Versus Transplantation. 2012;282–92.
146. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 1991;214(Table 1):221–8.
147. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–9.
148. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13:e11–22.
149. Freeman RBJ, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid S V, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2002 Sep;8(9):851–8.
150. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2006 Apr;12(4):665–73.
151. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo L V, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut.* 2010 May;59(5):638–44.
152. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P V, A et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma : Expansion of the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival. *Hepatology.* 2001;33:1394–403.
153. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL R, JP. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma : Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *Am J Transplant.* 2007;7(April):2587–96.

154. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA, et al. Influence of Tumor Characteristics on the Outcome of Liver Transplantation Among Patients With Liver. *Liver Transpl.* 2001;7:631–6.
155. Kwon c, Kim D, Han Y, Park J, Choi G, Kim SJ, Joh J LS. HCC in Living Donor Liver Transplantation : Can We Expand the Milan Criteria ? *Dig Dis.* 2007;25:313–9.
156. Lee S, Hwang S, Moon D, Ahn C, Kim K, Sung K, et al. Expanded Indication Criteria of Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma at One Large-Volume Center. *Liver Transplant.* 2008;14:935–45.
157. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2008 Aug;14(8):1107–15.
158. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):35–43.
159. Prasad KR, Young RS, Burra P, Zheng S, Mazzaferro V, Moon DB, et al. Summary of Candidate Selection and Expanded Criteria for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma : A Review and Consensus Statement. *liver transpalntatiom.* 2011;17(10):81–9.
160. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology.* 2015;61(6).
161. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of downstaging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant.* 2008 Dec;8(12):2547–57.
162. Jang JW, You CR, Kim CW, Bae SH, Yoon SK, Yoo YK, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Feb;31(3):415–23.

163. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Monch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2006 Aug;12(8):1260–7.
164. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2014 Aug;20(8):945–51.
165. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):985–6.
166. Zimmerman a, Ghobrial R., Tong M, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, Busuttil R. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma Following Liver Transplantation. *Arch Surg.* 2008;143(2):182–8.
167. Vivarelli M, Risaliti A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: Strategies to avoid tumor recurrence. *Liver Transplant Hepatocell carcinoma cirrhosis Strateg to Avoid tumor recurrence.* 2011;17(43):4741–6.
168. Mchugh PP, Gilbert J, Vera S, Koch A, Ranjan D, Gedaly R. Alpha-fetoprotein and tumour size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma. *hbp.* 2010;12:56–61.
169. Li C, Wen T-F, Liao Z-X, Yan L-N, Li B, Zeng Y, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: recurrence characteristics and risk factors. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(99–100):567–70.
170. Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V, et al. Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year , single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma. *J Transplant.* 2010;2010:6–8.

171. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999 Feb;397(6719):530–4.
172. Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, Francia R Di, Berretta M, Benedetto F Di. Oncological impact of m-tor inhibitor immunosuppressive therapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma : review of the literature. *Front Pharmacol*. 2016;7:387.
173. Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2014 Oct;27(10):1039–49.
174. Ferreiro A, López F, Gutiérrez M, Diaz S, Patiño M. Everolimus-based immunosuppression in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence after liver transplantation: a case series. *Transplant Proc*. 2014;46(10):3496–501.
175. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, A et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116–25.
176. Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JF, Salcedo M, Garralda E, Testillano M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2012;18:45–52.
177. Genco C, Cabibbo G, Maida M, Brancatelli G, Galia M, Alessi N, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Apr;13(4):469–79.
178. Zhang T-T, Luo H-C, Cui X, Zhang W, Zhang L-Y, Chen X-P, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation treatment of initial recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: long-term outcomes. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Sep;41(9):2391–9.
179. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina C Della, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*.

- 2005 Mar;234(3):961–7.
180. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429–42.
 181. Forner A, Real MI, Varela M, Bruix J. Transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2007 Sep;37 Suppl 2:S230-7.
 182. Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):464–73.
 183. Kalogeridi M-A, Zygogianni A, Kyrgias G, Kouvaris J, Chatziioannou S, Kelekis N, et al. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Hepatol*. 2015 Jan;7(1):101–12.
 184. Cheng A, Kang Y, Chen Z, Tsao C, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25–34.
 185. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
 186. Pérez EV, Castroagudín JF, Pérez EM. Trasplante hepático en el hepatocarcinoma: criterios expandidos de California. 2007;30(Supl 1).
 187. Lim JH, Kim SH, Lee WJ, Choi D, Kim SH, Lim HK. Ultrasonographic detection of hepatocellular carcinoma: correlation of preoperative ultrasonography and resected liver pathology. *Clin Radiol*. 2006 Feb;61(2):191–7.
 188. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):697–711.
 189. Organización Nacional de Trasplante. Memoria del Registro Español de Trasplante Hepático 2016. 2016;
 190. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in

- cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 1997 Mar;25(3):754–8.
191. Gjaerde LI, Shepherd L, Jablonowska E, Lazzarin A, Rougemont M, Darling K, et al. Trends in Incidences and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Other Liver Events in VIH and Hepatitis C Virus-coinfected Individuals From 2001 to 2014: A Multicohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep;63(6):821–9.
 192. Bohorquez H, Beltrán O. Modelos de pronóstico en enfermedad hepática *Child & Meld. Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;(19):109–14.
 193. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797–805.
 194. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):513–23.
 195. Vilana R, Forner A, García A, Ayuso C BC. Carcinoma hepatocelular : diagnóstico , estadificación y estrategia terapéutica. *Radiologia*. 2010;52(5):385–98.
 196. Llovet JM, Schwartz M, Fuster J, Bruix J. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma through down-staging prior to liver transplantation: not yet there. *Semin Liver Dis*. 2006 Aug;26(3):248–53.
 197. Ramos Rubio E, Llado Garriga L. Usefulness of pre-surgical biopsy in selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplant | Utilidad de la biopsia preoperatoria en la selección de pacientes con hepatocarcinoma para el trasplante hepático. *Cir Esp*. 2010;87(3):133–8.
 198. Bismuth H, Hon FACS, Chiche L, Adam R. Liver Resection Versus Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients. *Ann Surg*. 1993;218(2):145–51.
 199. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria : a retrospective , exploratory analysis. *Lancet Oncol [Internet]*. 2009;10(1):35–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
 200. Salvalaggio PR, Felga G, Axelrod DA, Della Guardia B, Almeida MD,

- Rezende MB. List and liver transplant survival according to waiting time in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2015 Mar;15(3):668–77.
201. Trasplante ON de. Memoria del Registro Español de Trasplante Hepático 2016 [Internet]. 2016. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>
202. Majno PE, Adam R, Ph D. Influence of Preoperative Transarterial Lipiodol Chemoembolization on Resection and Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226(6):688–701.
203. Yao FY, Kinkhabwala M, Laberge M, Bass NM, Brown R, Kerlan R, et al. The Impact of Pre-Operative Loco-Regional Therapy on Outcome After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Am J Transplant.* 2005;5:795–804.
204. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant.* 2005 Jul;11(7):767–75.
205. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>. Memoria del Registro Español de Trasplante Hepático 2014. 2015.
206. Munoz LE, Nanez H, Rositas F, Perez E, Razo S, Cordero P, et al. Long-term complications and survival of patients after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(6):2381–2.
207. Stravitz RT, Carl DE, Biskobing DM. Medical management of the liver transplant recipient. *Clin Liver Dis.* 2011 Nov;15(4):821–43.
208. Lim KBL, Schiano TD. Long-term outcome after liver transplantation. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(2):169–89.
209. Castroagudin JF, Molina E, Varo E. Calcineurin inhibitors in liver transplantation: to be or not to be. *Transplant Proc.* 2011;43(6):2220–3.
210. Campistol JM. Long-term maintenance therapy with calcineurin inhibitors: an update. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9 Suppl):S21-4.
211. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey J-N, Nagorney DM, Ng IO-L, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver*

- Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2005 Sep;11(9):1086–92.
212. Tovikkai Ch, Charman S, Praseedom R, Gimson A van der MJ. Time spent in hospital after liver transplantation: Effects of primary liver disease and comorbidity. *World J Transplant.* 2016;6(4):743–51.
213. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post Liver Transplant: Results of the NIDDK Long Term Follow-up Study. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1420–7.
214. Valdivieso A. Tratamiento de la recidiva del hepatocarcinoma después de trasplante hepático. *Med Clin.* 2014;15:15–8.
215. Samoylova M, Dodge J, Yao F RJ. Time to Transplantation as a Predictor of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2015;20(8):937–44.
216. Toso C, Cader S, Glenda AM, Morel P, Mentha G, Kneteman NM. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:342–7.
217. Chan K, Chou H, Wu T, Lee C, Yu M, Lee W. Characterization of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Perioperative prognostic factors , patterns , and outcome. *Asian J Surg* [Internet]. 2011;34(3):128–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2011.08.005>
218. Hakeem AR, Young RS, Marangoni G, Lodge JPA, Prasad KR. Systematic review: the prognostic role of alpha-fetoprotein following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 May;35(9):987–99.
219. Chaiteerakij R, Zhang X, Addissie BD, Essa A, Harmsen WS, Theobald PJ, et al. Combinations of Biomarkers and Milan Criteria for Predicting Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2015;21(5):599–606.
220. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.*

- 2011 Oct;17 Suppl 2:S98-108.
221. Ravaioli M, Ercolani G, Cescon M, Vetrone G, Voci C, Grigioni WF, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: further considerations on selection criteria. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2004 Sep;10(9):1195–202.
222. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant.* 2004 Oct;10(10):1301–11.
223. Chinnakotla S, Davis G, Vasani S, Kim P, Tomiyama K, Sanchez E, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transplant .* 2009 Dec;15(12):1834–42.
224. Colombo M. Hepatocellular carcinoma in cirrhotics. *Semin Liver Dis.* 1993 Nov;13(4):374–83.
225. Mazzaferro V. Results of Liver Transplantation : With or Without Milan Criteria ? *liver transpalntatiom.* 2007;13(11):44–7.
226. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. In: *Journal of the American College of Surgeons.* 2015.
227. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O’Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013;59(6):1193–9.
228. Piros L, Fehervari I, Gorog D, Nemes B, Szabo J, Gerlei Z, et al. Examinations of Factors Influencing Survival of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Experience From Budapest. *Transplant Proc.* 2015 Sep;47(7):2201–6.
229. Doyle MBM, Vachharajani N, Maynard E, Shenoy S, Anderson C, Wellen JR, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results suggest excellent outcomes. *J Am Coll Surg.* 2012 Jul;215(1):19–30.

230. Linares A, Rodríguez M, Rodrigo L. Carcinoma hepatocelular Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma hepatocelular. *Oncología*. 2004;27(4):223–9.
231. Shin WY, Suh K-S, Lee HW, Kim J, Kim T, Yi N-J, et al. Prognostic factors affecting survival after recurrence in adult living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010 May;16(5):678–84.