



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO DEL
HEPATOCARCINOMA. COMPARACIÓN DE RESECCIÓN HEPÁTICA
FRENTE A TRASPLANTE HEPÁTICO.**

**RESULTS IN SHORT AND LONG TERM IN HEPATOCELLULAR
CARCINOMA TREATMENT. COMPARISON LIVER RESECTION VS LIVER
TRANSPLANTATION**

Autor: Clara Serrano Hermosilla

**Director/es: Juan Carlos
Rodríguez-Sanjuán**

Santander, Junio 2015

❖	RESUMEN	3
❖	INTRODUCCIÓN	5
	➤ Epidemiología, factores de riesgo y prevención	
	➤ Vigilancia	
	➤ Diagnóstico	
	➤ Sistemas de estadiaje	
	➤ Tratamiento	
	➤ ¿Por qué este estudio?	
❖	HIPÓTESIS	12
❖	OBJETIVOS	12
❖	MÉTODOS	13
	➤ Diseño del estudio	
	➤ Clasificación ASA	
	➤ Estadio funcional	
	➤ Clasificación de Clavien	
	➤ Criterios de Milan	
	➤ Criterios de respuesta al tratamiento preoperatorio	
	➤ Análisis estadístico	
❖	RESULTADOS	16
	➤ Características pacientes	
	➤ Tratamiento preoperatorio	
	➤ Complicaciones postoperatorias	
	➤ Anatomía patológica	
	➤ Exitus por HCC	
	➤ Relación MELD, número de nódulos y tamaño según tipo de tratamiento	
	➤ Análisis según número de nódulos con tipo de tratamiento	
	➤ Análisis estadístico de la supervivencia	
❖	DISCUSIÓN	28
❖	CONCLUSIONES	29
❖	BIBLIOGRAFÍA	30
❖	ANEXOS	33
❖	AGRADECIMIENTOS	34

RESUMEN

Introducción.

El trasplante hepático (THO) es el tratamiento más eficaz desde el punto de vista oncológico del CHC (carcinoma hepatocelular) puesto que es una cirugía más radical en comparación con la resección hepática. El problema es la escasez de órganos, por lo que la resección hepática se propone como alternativa.

Objetivos

Analizar resultados a corto plazo en términos de morbilidad y mortalidad postoperatoria y supervivencia específica por tumor de ambas técnicas.

Pacientes y métodos.

Estudio observacional longitudinal de pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma y tratados mediante resección hepática (grupo 1, n= 26) o THO (grupo 2, n=35).

Resultados.

La mortalidad postoperatoria fue de 1,9% en ambos grupos. La morbilidad fue de 25% en el grupo 1 y 75% en el grupo 2. Las complicaciones más graves (grados III-V de Dindo-Clavien) fueron menos frecuentes en el grupo 1 (11,5%) que en el grupo 2 (51,4%) (p=0,001).

La media de supervivencia en el grupo 1 fue 70,7 meses (53,1-88,4; IC 95%) y en el grupo 2, 50,9 meses (44,5-57,4; IC 95%) (p=0,62).

Conclusiones.

La resección hepática como tratamiento del CHC es una opción terapéutica equivalente al THO en supervivencia a largo plazo y además se asocia a menor frecuencia de complicaciones postoperatorias.

PALABRAS CLAVE: carcinoma hepatocelular, trasplante hepático, resección hepática, complicaciones, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction.

From an oncological point of view, liver transplantation (LT) is a more effective treatment for hepatocellular carcinoma (HCC), than liver resection, because it is more radical. The problem is organ shortage, and for this reason, liver resection is an alternative due to its easy applicability.

Objectives

To analyze results in terms of morbidity and postoperative mortality in the short term, and tumour specific survival with both techniques.

Patients and methods.

Observational longitudinal study of patients having HCC treated by liver resection (group 1, n=26) or liver transplantation (group 2, n=35).

Results.

The postoperative mortality was 1.9% in both groups. The morbidity was 25% in group 1 and 75% in group 2. The most severe complications (grades II-V of Dindo-Clavien Classification) were less frequent in group 1 (11.5%) than in group 2 (51.4%) (p=0.001).

The average survival in group 1 was 70.7 months (53.1-88.4; IC 95%) and in group 2, 50.9 months (44.5-57.4; IC 95%) (p = 0.62)

Conclusions

Liver resection is a therapeutic equivalent therapeutic option to the LT in the treatment of HCC in long-term survival and, in addition, liver resection is associated with lower frequency of postoperative complications.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver transplantation, liver resection, complications, survival.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN

La incidencia del cáncer está aumentando en todo el mundo. Los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia son los de pulmón, mama y colorrectal, mientras que las causas de muerte por cáncer más frecuentes son las de pulmón, estómago e hígado. El cáncer hepático es el sexto cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer. El carcinoma hepatocelular (CHC) representa más del 90% de los cánceres primarios de hígados y constituye un problema de salud mundial¹.

Aproximadamente el 90% de los CHC se asocian a un factor de riesgo subyacente conocido (tabla 1). Los factores más frecuentes son la hepatitis vírica crónica (tipos B y C), el consumo de alcohol y la exposición a aflatoxina.

Tabla1. Distribución geográfica de los principales factores de riesgo para el CHC en el mundo²

Área geográfica	TIAE M/F	Factores de riesgo		Alcohol (%)	Otros (%)
		VHC (%)	VHB (%)		
Europa	6,7/2,3	60-70	10-15	20	10
Sur	10,5/3,3				
Norte	4,1/1,8				
Norteamérica	6,8/2,3	50-60	20	20	10 (NASH)
Asia y África		20	70	10	10 (Aflatoxina)
Asia	21,6/8,2				
China	23/9,6				
Japón	20,5/7,8	70	10-20	10	10
África	1,6/5,3		54	15	
MUNDO	16/6	31			

* TIAE: tasa de incidencia ajustada para la edad. **

La cirrosis es un factor de riesgo importante para el CHC (un 80% en nuestro medio asientan sobre un hígado cirrótico) y puede ser producida por las causas arriba mencionadas.

Todas las formas etiológicas de cirrosis pueden verse complicadas por la formación de tumores, pero el riesgo es mayor en los pacientes con infección por virus de la hepatitis

La prevención primaria del CHC puede obtenerse con la vacunación universal contra la infección por el VHB, que se recomienda en todos los recién nacidos y en los grupos de alto riesgo (**evidencia 2D; recomendación 1A**)³.

En los pacientes con hepatitis crónica, se recomiendan los tratamientos antivirales que conducen a una supresión mantenida del VHB en la hepatitis B crónica y una respuesta viral sostenida en la hepatitis C, ya que se ha demostrado que previenen la progresión a la cirrosis y, por tanto, el desarrollo del CHC (**evidencia 1A; recomendación 1A**). La aplicación de tratamientos antivirales debe seguir las guías de la European Association for the Study of the Liver (EASL) para el tratamiento de la infección crónica de hepatitis B y C^{4,5}.

Una vez establecida la cirrosis, los efectos beneficiosos del tratamiento antiviral en la prevención del desarrollo del CHC no se han demostrado de forma robusta (**evidencia 1D; recomendación 2B**)^{6,7}.

VIGILANCIA

La puesta en marcha de programas de vigilancia para identificar poblaciones candidatas de alto riesgo y para encontrar biomarcadores para la detección temprana del CHC constituye un importante objetivo de salud pública para reducir las muertes asociadas al CHC (**evidencia 1D; recomendación 1B**).

Los pacientes con un riesgo alto de desarrollar un CHC deben ser incluidos en programas de vigilancia. Los grupos de riesgo alto son:

- Pacientes cirróticos, Child-Pugh estadio A y B
- Pacientes cirróticos, Child-Pugh estadio C en espera de trasplante hepático
- Portadores de VHB no cirróticos con hepatitis activa o antecedentes familiares de CHC
- Pacientes no cirróticos con hepatitis crónica C y fibrosis hepática avanzada.

La ecografía abdominal a intervalos de 6 meses es la técnica de cribado de elección. El uso de alfa-fetoproteína (AFP) como herramienta de cribado no añade beneficios e incrementa los costes del seguimiento².

DIAGNÓSTICO

Una vez detectada una lesión sólida por ecografía en un paciente cirrótico, la actitud diagnóstica varía en función de su tamaño:

- ❖ Nódulos menores de 1cm: seguimiento ecográfico cada 3-4 meses. En caso de no crecer en 2 años, volver al régimen de seguimiento cada 6 meses.
- ❖ Nódulos mayores de 1cm: deberá ampliarse el estudio mediante RNM (TAC abdominal como segunda opción) para diagnóstico y extensión:
 - Imagen típica (hipervascular en fase arterial, seguida de lavado en fases venosas): debe tratarse como CHC
 - Imagen no típica: biopsia (intentar 2 muestras, segunda muestra en fresco)

El algoritmo diagnóstico en caso de sospecha de CHC, se representa en la Figura 1.

Los criterios diagnósticos no invasivos sólo son aplicables en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con hígado sano debe realizarse biopsia.

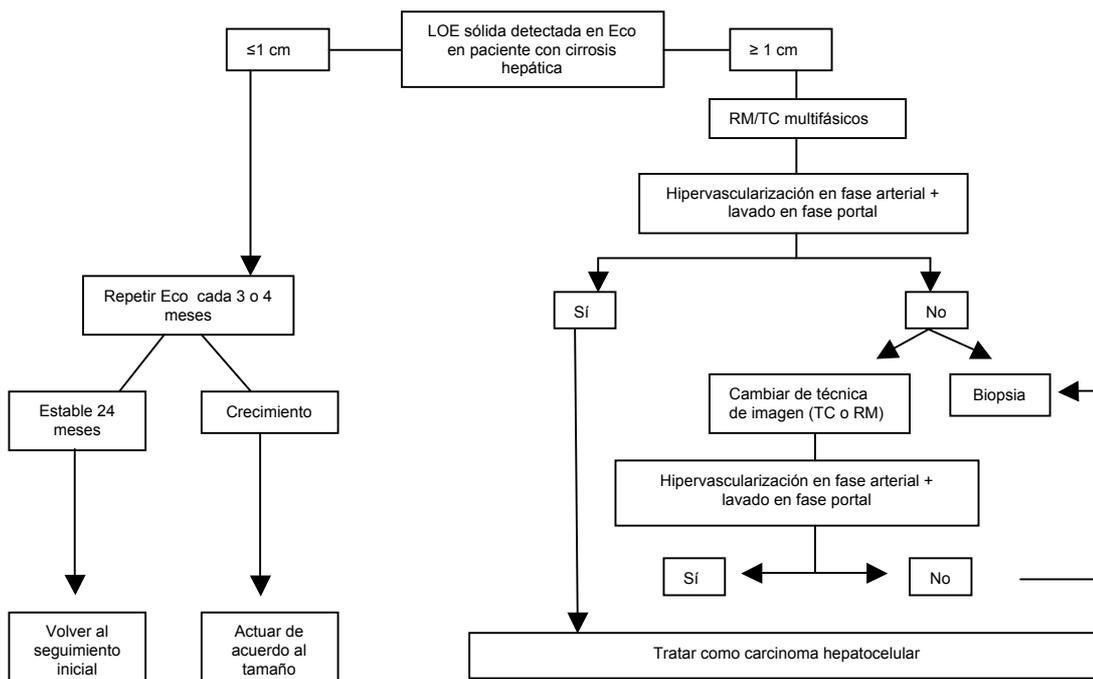


Figura 1. Algoritmo diagnóstico.⁸

SISTEMAS DE ESTADIAJE

Se han propuesto diferentes sistemas de estadificación como la clasificación francesa, la clasificación CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), el índice CUPI (Chinese University Prognostic Index) y la clasificación JIS (Japan Integrated Staging). Teniendo en cuenta que hayan sido validadas externamente, que incluyan todas las variables pronósticas y que asignen recomendaciones de tratamiento para cada subclase pronóstica, la mejor clasificación es el BCLC (figura 2), por lo que diferentes guías lo recomiendan^{2,9,10} para la predicción del pronóstico y la asignación del tratamiento (**evidencia 2A, recomendación 1B**).

La predicción del pronóstico viene definida por las variables relativas al estado del tumor (tamaño, número, invasión vascular, N, M), la función hepática (clasificación de Child-Pugh) y el estado de salud (ECOG). 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.

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación –Hong Kong Liver Cancer Staging System¹¹ que reclama una mejor capacidad de seleccionar pacientes para resección y trasplante que el BCLC, pero necesita validación, especialmente en pacientes no asiáticos.

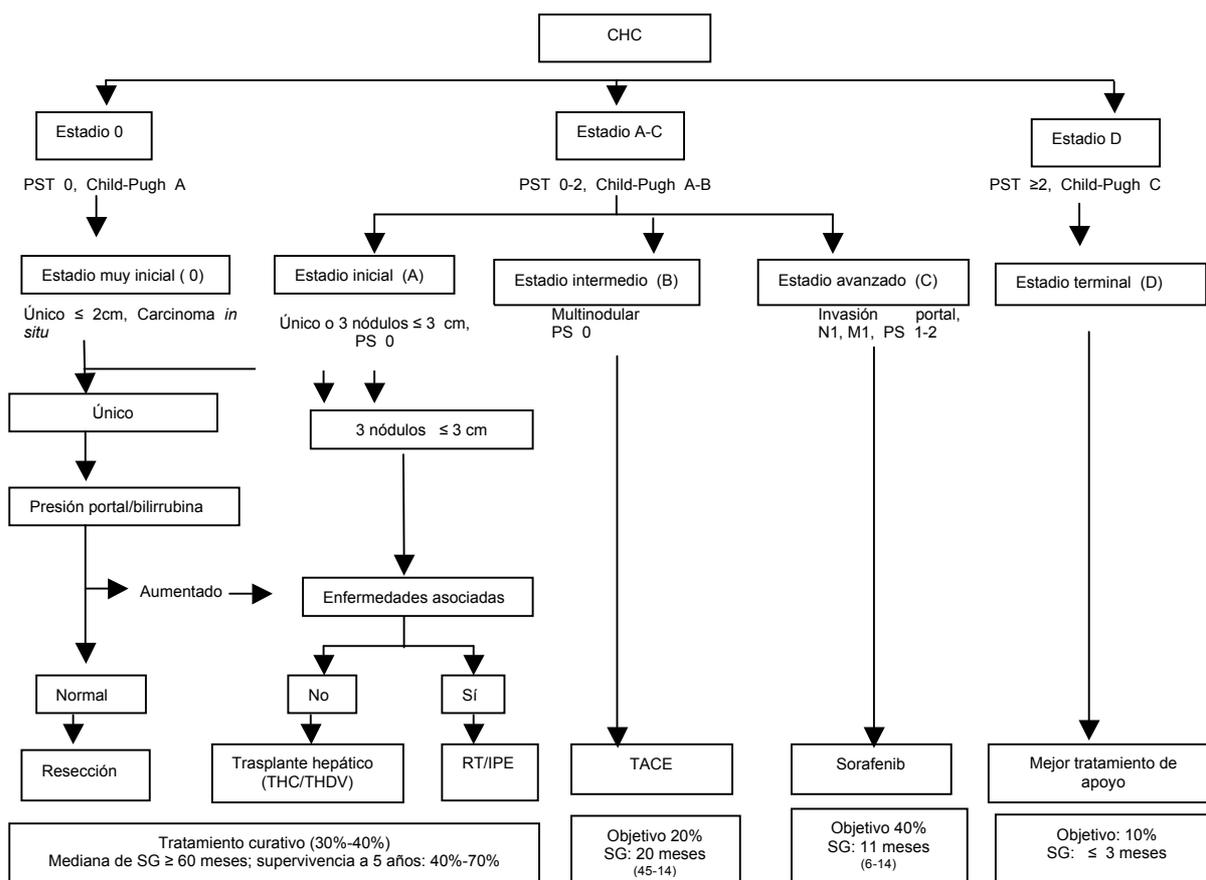


Figura 2. Sistema de clasificación del BCLC para evaluación pronóstica y terapéutica

TRATAMIENTO

Según establece la Guía Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, la aplicabilidad del tratamiento correspondiente a cada estadio deberá evaluarse de forma multidisciplinar con los especialistas implicados (digestivo, cirugía y radiología). En aquellos pacientes en los que no pueda aplicarse el tratamiento correspondiente a su estadio se valorará el tratamiento correspondiente al siguiente estadio. Los nódulos menores de 1 cm alejados de los nódulos principales no se considerarán para la decisión terapéutica⁹.

RESECCIÓN QUIRÚRGICA:

Los candidatos deben cumplir los siguientes requisitos⁹:

- 1) **Ausencia de enfermedad extra-hepática e invasión vascular.**
- 2) **Resecabilidad técnica.** Además que no sea necesario extirpar un volumen hepático superior al 60% (en hígados sanos) e individualizar en hígados cirróticos. Se requiere volumetría hepática.
- 3) **Reserva hepática adecuada:** En pacientes cirróticos los mejores candidatos son aquellos con tumor único, Child-Pugh A, con bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH < 10 mm Hg). Si no se cumplen estas condiciones, el riesgo de complicaciones tras la cirugía aumenta y el pronóstico se deteriora¹². En

estos pacientes el trasplante hepático (si no hay contraindicación) ofrece mejores resultados^{12,13}. No obstante, algunos autores consideran que algunos pacientes con hipertensión portal, pero función hepatocelular conservada, lo cual se refleja en valores bajos del índice MELD, podrían ser tratados mediante resección, con aceptables índices de mortalidad postoperatoria¹⁴.

- 4) **Riesgo quirúrgico aceptable:** ASA I-II (a excepción de la enfermedad hepática). Los pacientes con tumores únicos, buena función hepática (Child-Pugh A, bilirrubina normal) y ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa, presentan una supervivencia similar tras resección quirúrgica o trasplante hepático. Por este motivo la primera alternativa a considerar en estos pacientes sería la resección quirúrgica. No obstante el riesgo de recidiva es mucho más elevado tras la resección quirúrgica, por lo que en caso de detección de uno de los factores de mal pronóstico en la pieza quirúrgica (invasión vascular microscópica, satelitosis, grado de diferenciación pobre) se incluirá en lista de trasplante salvo contraindicación (con priorización)^{9,15}.

No se ha demostrado que los tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes mejoren los resultados clínicos en los pacientes tratados con resección².

En los casos tratados mediante resección, en los que tras el estudio anatómo-patológico se observen factores de mal pronóstico (diferenciación pobre, satelitosis, invasión microvascular)¹⁶, se aconseja incluir en lista de trasplante hepático, dado el alto índice de recidiva que se produce en estos casos y la posibilidad de que esta recidiva ya exceda los límites del THO¹⁷. No obstante, otros grupos consideran que la resección previa al trasplante dificulta éste y aumenta la morbimortalidad postoperatoria, por lo que recomiendan el THO de entrada, incluso en tumores resecables¹⁸.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Se considera la opción de tratamiento de primera línea para los pacientes que cumplen los criterios de Milán y que no son aptos para la resección quirúrgica: tumor único de hasta 5 cm o con 2-3 nódulos de hasta 3 cm. (**evidencia 2A, recomendación 1A**)¹⁹.

Una expansión modesta de los criterios de Milán aplicando el “*up-to-seven*” (número máximo en cm obtenido de la suma del número de tumores y el diámetro del mayor) en los pacientes sin invasión microvascular alcanza unos resultados competitivos, y por tanto esta indicación requerirá una validación prospectiva. (**evidencia 2B, recomendación 1B**)².

Es aconsejable realizar un estudio de imagen cada 3-4 meses (RMN de preferencia) para confirmar que el tumor no excede los criterios de trasplante. Cabe contemplar el tratamiento neoadyuvante si la lista de espera es de más de 6 meses, dado que los datos de coste-efectividad y las tasas de respuesta tumoral son favorables^{2,9}.

ABLACIÓN PERCUTÁNEA

Consiste en la aplicación de técnicas percutáneas de inyección intratumoral de sustancias químicas (etanol, ácido acético) o aplicación de agentes físicos (calor: radiofrecuencia [RF], microondas; frío: crioablación). Se utilizan en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico o trasplante hepático con tamaño tumoral que no supere los criterios de Milán, y en pacientes candidatos a trasplante hepático como tratamiento puente hasta el trasplante en caso de tiempo de espera previsible superior a 6 meses, según los criterios arriba mencionados, con el fin de evitar la progresión tumoral y deban ser excluidos del trasplante^{2, 9, 20}.

Recientemente se ha comparado con la resección quirúrgica en tumores en estadio precoz o muy precoz del BCLC, observándose similar supervivencia global a largo plazo, pero menor intervalo libre de enfermedad con técnicas ablativas²¹.

La evaluación de la respuesta se realiza mediante TAC a las 24h y RMN a las 4 semanas del tratamiento (aplicando los criterios RECIST modificados) y el seguimiento posterior en caso de respuesta completa, cada 3-4 meses durante los primeros 2 años y posteriormente cada 6 meses con RMN. Si en el control al mes no se observa respuesta completa, se realiza un segundo tratamiento. Si aún no se consiguiera respuesta completa, se individualizaría la actitud a seguir en sesión multidisciplinaria⁹.

QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE):

El fundamento del uso de TACE es que la infusión intraarterial de un fármaco citotóxico seguido de una embolización de los vasos nutricios del tumor dará lugar a un intenso efecto citotóxico e isquémico. El número de sesiones de tratamiento dependerá de la respuesta al mismo. La evaluación de la respuesta se realizará preferentemente con RM al mes de cada tratamiento⁹.

Es un tratamiento paliativo que ha demostrado incremento en supervivencia en pacientes que exceden los criterios de Milán pero aún presentan enfermedad limitada al hígado, y mantienen un excelente estado general y función hepática (Estadio intermedio – BCLC B). Contraindicado en sujetos con alteración del flujo portal (trombosis de la rama principal o flujo hepatofugo), o estadio B>8 de Child²².

TRATAMIENTO SISTÉMICO: SORAFENIB

El sorafenib, es un inhibidor múltiple de tirosina quinasas cuyas acciones fundamentales son reducir la angiogénesis y enlentecer la proliferación celular. Está indicado en los pacientes con una función hepática bien preservada (Child A- B hasta 7 puntos) y con tumores avanzados (BCLC C) o en aquellos en los que los tumores progresan con los tratamientos locorreregionales. (**evidencia 1A, recomendación 1A**)

No se dispone de ningún tratamiento de segunda línea para los pacientes con intolerancia a sorafenib o fallo de este tratamiento. En este contexto se recomienda el mejor tratamiento de apoyo o la inclusión de los

pacientes en ensayos clínicos. (**recomendación 2B**)².

¿POR QUÉ ESTE ESTUDIO?

A priori el THO es la opción terapéutica más eficaz desde el punto de vista oncológico ya que es más radical. Con esta técnica se consigue la exéresis completa del órgano afectado, asegurando unos márgenes de resección libres, así como la erradicación del tejido cirrótico que es preneoplásico. No obstante, el THO se asocia a una morbilidad y mortalidad considerable. En cambio la resección quirúrgica es una opción menos agresiva para el paciente, que puede considerarse en pacientes sin hipertensión portal, pero en la que no se puede asegurar con certeza la total erradicación de células malignas por la posibilidad de que exista satelitosis o segundos tumores no detectados. Además, sobre el remanente hepático no extirpado, podrían surgir tumores metacrónicos. En la bibliografía, no existen claras diferencias entre el tratamiento con una u otra técnica según algunos trabajos^{18,23} y existe controversia sobre cuál es el papel de la resección^{17,18}.

Comparando la supervivencia global en pacientes con similar estadio funcional, se intentará comprobar si hay diferencias estadísticamente significativas a favor de un tratamiento u otro. Esto es importante puesto que el grado de aplicabilidad de un tratamiento u otro difiere considerablemente: en el caso de THO la aplicabilidad es limitada, ya que el número de candidatos excede al número de órganos disponibles, y por tanto hay un tiempo de espera entre la indicación y el trasplante.

HIPÓTESIS

La resección quirúrgica en el CHC se asocia a resultados oncológicos comparables a los del THO, en términos de supervivencia a largo plazo, con una frecuencia de complicaciones similar o menor.

OBJETIVOS

En pacientes tratados por hepatocarcinoma:

- Analizar resultados a corto plazo en términos de morbilidad y mortalidad postoperatoria
- Analizar a largo plazo supervivencia específica por tumor

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional longitudinal de pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma, tratados quirúrgicamente (extirpación o trasplante hepático) entre el 01/01/2009 y el 30/10/2014, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se establecieron los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
 - Hepatocarcinoma con confirmación histológica
 - Hepatocarcinoma sin confirmación histológica debido al uso de tratamiento puente con destrucción completa de células tumorales, pero con diagnóstico radiológico de acuerdo con los criterios internacionalmente aceptados: Imagen típica en RM (TC abdominal como segunda opción): hipervascular en fase arterial, seguido de lavado tardío en fase portal^{8,9}.

- Criterios de exclusión:
 - Hepatocarcinomas intervenidos quirúrgicamente de urgencia.
 - Hepatocarcinomas sin seguimiento clínico en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
 - Sospecha de hepatocarcinoma cuya anatomía patológica no ha confirmado el diagnóstico. En dos casos, la anatomía patológica no ha confirmado ni ha demostrado focos de necrosis (no habían recibido tratamiento puente), solo cirrosis, por lo que han sido excluidos del estudio

Mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes se ha elaborado una base de datos, en la que se ha analizado las siguientes variables:

- Datos demográficos
- Enfermedades asociadas, y la clasificación ASA.
- Diagnóstico del tumor: fecha diagnóstico, método, tamaño, localización, número de nódulos.
- Estadio funcional: Child-Pugh y MELD.
- Fecha y tratamiento realizado: resección quirúrgica (grupo 1) o trasplante hepático ortotópico (THO) (grupo 2).
- Complicaciones del tratamiento según la clasificación de Dindo-Clavien
- Retrasplante
- Tratamiento puente: tipo de tratamiento (radiofrecuencia, inyección percutánea de alcohol o quimioembolización hepática) y grado de respuesta.
- Anatomía patológica
- Última revisión: fecha y estado de supervivencia
- Tiempo de supervivencia
- Exitus por hepatocarcinoma (incluido los fallecidos en el postoperatorio)

CLASIFICACIÓN ASA

La clasificación ASA es el sistema que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente. Realmente en este estudio, dicha clasificación refleja las enfermedades asociadas al margen de la hepatopatía, porque cualquier enfermo con cirrosis que precisa trasplante ortotópico de hígado tiene una valoración de III-IV.

ESTADIO FUNCIONAL

Para clasificar a los pacientes se ha usado la clasificación de Child-Pugh y la escala MELD.

La clasificación Child-Pugh (Tabla 2) es un sistema usado para evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica. Valora cinco criterios: encefalopatía hepática, ascitis, niveles de bilirrubina, niveles de albúmina y tiempo de protrombina.

Tabla 2. Escala Child-Pugh

	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (md/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina g/dL)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Tiempo de protrombina	1-3	4-6	>6
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV

CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN

A la hora de evaluar fácilmente las complicaciones postquirúrgicas se ha utilizado la Clasificación de Clavien, que elimina las interpretaciones subjetivas de los acontecimientos adversos¹⁰:

- **I:** cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
- **II:** requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I. También están incluidas las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
- **III:** requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
 - **IIIa:** intervenciones que no requieren anestesia general
 - **IIIb:** intervenciones bajo anestesia general
- **IV:** complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos (incluidas complicaciones del sistema nervioso central)
 - **IVa:** disfunción de un único órgano
 - **IVb:** disfunción multiorgánica
- **V:** defunción del paciente.

CRITERIO DE MILAN EN THO

El trasplante hepático es una opción eficaz para sujetos que presentan un CHC que cumple los criterios de Milán: tumor único menor o igual a 5 cm o hasta 3 nódulos de tamaño menor o igual a 3 cm, con ausencia de invasión vascular o diseminación extrahepática¹⁹.

CRITERIOS DE RESPUESTA A TRATAMIENTOS PREOPERATORIOS

Se considera respuesta completa, a la ausencia de células tumorales viables con necrosis completa del nódulo; respuesta parcial, en casos con necrosis incompleta y persistencia de células tumorales viables; ausencia de respuesta, en casos sin ningún signo de destrucción tumoral²⁴.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de la supervivencia se consideró la mortalidad específica por tumor, incluyendo las muertes postoperatorias (dado que se están analizando procedimientos terapéuticos) se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia se han comparado mediante el Log-rank test.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

El número de pacientes ingresados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con diagnóstico de hepatocarcinoma, a partir del 01/01/2009 hasta 30/10/2014 han sido 402. De todos ellos, 70 pacientes han sido intervenidos quirúrgicamente.

Entre esos 70 pacientes intervenidos quirúrgicamente, han sido seleccionados 61 pacientes para el presente estudio según los criterios descritos anteriormente; todos eran pacientes cirróticos y se clasificaban como grupo A utilizando el sistema de clasificación del BCLC salvo dos pacientes del grupo 2 cuyo estadio funcional era Child-Pugh C por lo que pertenecían al grupo C de dicha clasificación.

De los 61 pacientes, 54 eran hombres (88,5%) y 7 mujeres (11,5%), con una edad media de 63,8 años (rango: 41-84).

La etiología principal causante de la hepatopatía es la cirrosis alcohólica (50,8%) seguida de la hepatitis C (29,5%) (Tabla 3). En 12 pacientes, existe además otra causa secundaria: en 5 pacientes sobre una cirrosis alcohólica existe infección por hepatitis C, en 3 pacientes sobre una cirrosis alcohólica también están diagnosticados de hemocromatosis, 2 pacientes con hepatitis B tienen sobreinfección por el virus delta y en 2 pacientes con hepatitis C también existe hepatopatía alcohólica.

Tabla 3. Etiología principal de la cirrosis.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cirrosis alcohólica.	31	50,8
Hepatitis C	18	29,5
Hemocromatosis	4	6,6
Hepatitis B	4	6,6
Criptogénica	4	6,6
Total	61	100,0

En el momento del diagnóstico la mediana del número de nódulos fue de 1, (rango: 1-3). El tamaño medio fue 3,14 cm (rango: 1-6,8) con una desviación estándar de 1,33 y una mediana de 3. Dependiendo del tipo de tratamiento: la media en los pacientes del grupo 1 es de 3,22 (DE 1,44), mientras que en los pacientes del grupo 2 es de 3,06 (DE 1,24).

En los casos de pacientes con trasplante hepático se han cumplido los criterios de Milán en relación al número de nódulos (no más de 3). Y en relación al tamaño, ha habido un caso en el que no se han cumplido, ya que se ha trasplantado con un nódulo de tamaño de 6,8cm.

En referencia a la localización, los segmentos más afectados son el segmento VI (20,5%), IV (19,3%), V (19,3%) y el segmento VIII (18%).

En referencia a la clasificación ASA, los pacientes se distribuyen de la siguiente forma (Tabla 4):

Tabla 4. Clasificación ASA

			TRATAMIENTO		Total
			RESECC	TOH	
ASA I	Recuento	3	14	17	
	% dentro de ASA	17,6%	82,4%	100,0%	
	% del total	4,9%	23,0%	27,9%	
II	Recuento	19	17	36	
	% dentro de ASA	52,8%	47,2%	100,0%	
	% del total	31,1%	27,9%	59,0%	
III	Recuento	4	3	7	
	% dentro de ASA	57,1%	42,9%	100,0%	
	% del total	6,6%	4,9%	11,5%	
IV	Recuento	0	1	1	
	% dentro de ASA	0,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	0,0%	1,6%	1,6%	
Total	Recuento	26	35	61	
	% del total	42,6%	57,4%	100,0%	

De los 61 pacientes, 35 pacientes (57,4%) fueron tratados con THO y 26 pacientes (42,6%) han mediante resección hepática.

En relación al estadio funcional los pacientes se distribuyen de la siguiente forma (Tabla 5):

Tabla 5. Distribución de los pacientes según la clasificación de Child-Pugh

			TRATAMIENTO		Total
			RESECC	TOH	
CHILD	A	Recuento	23	19	42
		% dentro de CHILD	54,8%	45,2%	100,0%
		% dentro de TRATAMI	88,5%	54,3%	68,9%
	B	Recuento	3	14	17
		% dentro de CHILD	17,6%	82,4%	100,0%
		% dentro de TRATAMI	11,5%	40,0%	27,9%
	C	Recuento	0	2	2
		% dentro de CHILD	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de TRATAMI	0,0%	5,7%	3,3%
Total	Recuento	26	35	61	
	% dentro de CHILD	42,6%	57,4%	100,0%	
	% dentro de TRATAMI	100,0%	100,0%	100,0%	

La puntuación según la escala MELD, tuvo un valor medio de 10,44 (rango: 6-20) con una desviación estándar de 3,39. En los pacientes del grupo 1 la media del MELD fue de 9,15 (DE 2,44), mientras que en los pacientes del grupo 2 fue de 11,4 (DE 3,70), significativamente mayor ($p=0,009$).

En relación con el número de nódulos, la media en los pacientes del grupo 1 es de 1,24 (DE 0,43), y en el grupo 2 la media es de 1,43 (DE 0,698).

Por último en relación al tamaño del nódulo mayor, la media en los pacientes del grupo 1 es de 3,22 (DE 1,44), mientras que en los pacientes del grupo 2 es de 3,063 (DE 1,24).

TRATAMIENTO PREOPERATORIO

De los 61 pacientes, 32 pacientes (52,5%) han recibido diferentes tipos de tratamiento preoperatorio (Tabla 6). Hay que distinguir que en 5 pacientes el tratamiento curativo fue la resección quirúrgica, mientras que en los 27 restantes se realizó THO. Por lo que en este último caso se realizó como tratamiento puente con el fin de evitar la progresión de la enfermedad mientras estaban en la lista de espera.

En definitiva, 27 pacientes de los 35 (77,14%) que han sido trasplantados han recibido tratamiento puente. La respuesta al tratamiento puente ha sido: 3 pacientes (9,4%) AUSENCIA DE RESPUESTA, 8 pacientes (25%) RESPUESTA PARCIAL y 21 pacientes (65,6%) RESPUESTA COMPLETA.

Tabla 6. Tratamiento preoperatorio

Tipos	Frecuencia	Porcentaje (%)
RF + IPE	1	1,6
RF	22	36,1
RF/TACE	1	1,6
TACE: quimioembolización	8	13,1
Total	32	100

*RF: ablación por radiofrecuencia, IPE: inyección percutánea de etanol,
TACE: quimioembolización transarterial.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.

En el estudio 17 pacientes (27,9%) no han tenido ningún tipo de complicación y los 44 pacientes restantes (72,1%), diferentes grados de complicaciones, mostrados en la tabla 7. Además, se ha valorado el grado de complicaciones en relación con el tipo de tratamiento (resección quirúrgica o trasplante de hígado).(Tabla 8).

Tabla 7. Complicaciones postquirúrgicas. Clasificación de Dindo-Clavien,

Grado complicaciones	Frecuencia	% en relación al total de pacientes	% en pacientes con complicaciones
I	4	6,6	9,1
II	19	31,1	43,2
III A	2	3,3	4,5
III B	9	14,8	20,5
IV B	4	6,6	9,1
IV A	2	3,3	4,5
V	4	6,6	9,1

Tabla 8. Complicaciones en relación con tratamiento.

CLAVIEN		RESECCION	TOH
I	Recuento	2	2
	% COMPLICACIONES	50,0%	50,0%
	% TRATAMIENTO	18,2%	6,1%
	% del total	4,5%	4,5%
II	Recuento	6	13
	% COMPLICACIONES	31,6%	68,4%
	% TRATAMIENTO	54,5%	39,4%
	% del total	13,6%	29,5%
IIIA	Recuento	1	1
	% COMPLICACIONES	50,0%	50,0%
	% TRATAMIENTO	9,1%	3,0%
	% del total	2,3%	2,3%
IIIB	Recuento	1	8
	% COMPLICACIONES	11,1%	88,9%
	% TRATAMIENTO	9,1%	24,2%
	% del total	2,3%	18,2%
IV B	Recuento	0	4
	% COMPLICACIONES	0,0%	100,0%
	% TRATAMIENTO	0,0%	12,1%
	% del total	0,0%	9,1%
IVA	Recuento	0	2
	% COMPLICACIONES	0,0%	100,0%
	% TRATAMIENTO	0,0%	6,1%
	% del total	0,0%	4,5%
V	Recuento	1	3
	% COMPLICACIONES	25,0%	75,0%
	% TRATAMIENTO	9,1%	9,1%
	% del total	2,3%	6,8%
Total	Recuento	11	33
	% COMPLICACIONES	25,0%	75,0%

Tabla 9. Complicaciones postoperatorias.

RESECCIÓN		THO	
COMPLICACIÓN	FREC	COMPLICACIÓN	FREC
Infección HQ	3	Trombosis portal	4
Hemorragia intraop. (transfusión)	2	Parada cardiaca intraop. (RCP)	3
Absceso/infección intraabdominal	2	Rechazo agudo (cambio inmunosupresion)	3
Dolor no controlado	1	Hemorragia intraop. (transfusión)	2
Atelectasia	1	Neumonía	2
HTA	1	Fuga biliar	2
Exitus	<u>1</u>	Shock hemorrágico (reQx)	2
<i>SIN COMPLICACIONES</i>	15	IRA	2
		Sepsis	1
		Trombosis A. Hepática	1
		Pancitopenia farmacológica	1
		Crisis convulsiva iatrogénica	1
		Estenosis anastomosis biliar	1
		Estenosis anastomosis vascular	1
		Intoxicación inmunosupresión	1
		Hipotensión (CH)	1
		Exitus	<u>3</u>
		RE-THO	2
		<i>SIN COMPLICACIONES</i>	2

Analizando los resultados se ve que el grado de complicación más frecuente ha sido el grado II con 19 pacientes (43,2%) y después el grado IIIB con 9 pacientes (20,5%). Relacionando las complicaciones con el tipo de tratamiento se ha observado que el 75% (33 pacientes) se han dado en los pacientes pertenecientes al grupo 2, mientras que el 25% (11 pacientes) corresponden con los pacientes del grupo 1.

También puede observarse que las complicaciones más graves se han dado en la opción del trasplante hepático, ya que si consideramos como complicaciones graves los tipos III a V, se produjeron 3 (11,5%) en el grupo 1 y 18 (51,4%) en el grupo 2, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$). Además, 2 pacientes trasplantados correspondientes a los grados de complicaciones IIIB y IV A necesitaron ser retrasplantados. (Tabla 10).

Tabla 10. Causas de retrasplante hepático

GRADO DE COMPLICACION	CAUSA RE-THO
III B	Estenosis biliar
IV A	Isquemia arterial del injerto

Por último analizando la mortalidad como complicación postoperatoria inmediata (Tabla 11), es decir, el grado V en la clasificación de Clavien, hay 4 pacientes: 1 caso en el grupo 1 (3,8%) y 3 casos en el grupo 2 (6,8%). No hay diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,43$).

Tabla 11 Causas mortalidad postoperatoria inmediata

RESECCIÓN	Hemoperitoneo, coagulopatía de consumo
THO	FRA anúrico, disfunción hepática grave, sepsis
THO	Trombosis arteria hepática, shock hemorrágico
THO	Fallo primario del injerto, shock hemorrágico

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Como ya se ha mencionado en la metodología, la anatomía patológica ha sido un criterio de inclusión en los casos en los que ha confirmado el hepatocarcinoma, lo que corresponde a 49 pacientes (80,3%). Por otro lado en 12 pacientes (19,7%) la anatomía patológica no ha sido confirmatoria, sino que ha demostrado focos de necrosis sin células tumorales viables. Todos estos casos corresponden a pacientes que han recibido tratamientos puente y cuya respuesta ha sido completa, por lo que en estos casos el diagnóstico se ha basado en los criterios clínicos internacionalmente aceptados.

RELACIÓN MELD, NÚMERO DE NÓDULOS Y TAMAÑO SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO (Tabla 12)

En relación con el valor de la escala MELD, se ve que existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) dependiendo del tratamiento que haya recibido el paciente, es decir los pacientes del grupo 2 se encuentran en peor estadio funcional (MELD más alto). En las otras dos variables estudiadas, número y tamaño, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, dado que estas variables son las que más influyen sobre el pronóstico desde el punto de vista oncológico, puede afirmarse que ambos grupos son comparables en cuanto a su eficacia en el tratamiento del CHC, principal objetivo de este estudio.

Tabla 12.

TRATAMIENTO		MELD	NUMERO	TAMAÑO
RESECCIÓN	Media	9,54	1,24	3,24
	Desviación estándar	2,84	0,43	1,44
THO	Media	11,40	1,43	3,06
	Desviación estándar	3,70	0,69	1,24
Total	Media	10,61	1,35	3,13
	Desviación estándar	3,46	0,60	1,31
	Significación estadística	0,04	0,23	0,60

ANÁLISIS SEGÚN NÚMERO DE NÓDULOS CON TIPO DE TRATAMIENTO (Tabla 13):

20 pacientes (76,9%) cuya opción quirúrgica ha sido la resección quirúrgica tenía un solo nódulo; los 6 restantes (23,1%) tenían dos nódulos. En el grupo de trasplante hepático, 24 pacientes (68,6%) tenían un nódulo, 7 pacientes (20%), dos nódulos y 4 pacientes (11,4%) tenían 3 nódulos. Ningún

paciente con más de dos nódulos ha sido tratado mediante resección quirúrgica.

Tabla 13.

TIPO DE TRATAMIENTO		NUMERO DE NÓDULOS			Total
		1	2	3	
RESECCIÓN	Recuento	20	6	0	26
	% TTO	76,9 %	23,1%	0,0%	100,0%
	% N° NÓDULOS	44,2%	46,2%	0,0%	41,7%
TOH	Recuento	24	7	4	35
	% TTO	68,6%	20,0%	11,4%	100,0%
	% N° NÓDULOS	55,8%	53,8%	100,0%	58,3%

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA

Por último el número de fallecidos a lo largo del seguimiento ha sido de 19. En 14 de ellos el exitus ha sido a causa del hepatocarcinoma (23% del total de pacientes) (Tabla 14). Cuatro de ellos (28,6%) fallecieron en el postoperatorio inmediato, ya mencionado anteriormente, pero también se consideraron para el cálculo de la mortalidad.

Tabla 14. Exitus

EXITUS POR HCC	Frecuencia	Porcentaje
NO	47	77
SI	14	23
Total	61	100

La estimación de la media de supervivencia global es de 72,5 meses (58,17- 86,98; IC 95%) (Figura 3).

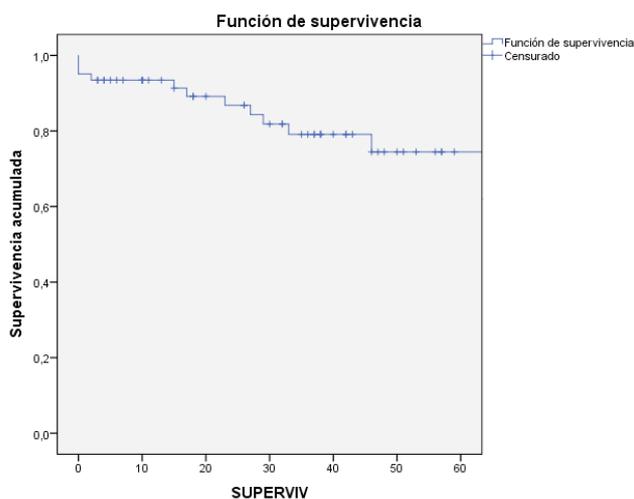


Figura 3. Gráfica de supervivencia global

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SEGÚN TIPO TRATAMIENTO

La media de supervivencia en los pacientes intervenidos pertenecientes al grupo 1 es de 70,7 meses (53,1-88,4; IC 95%). Por otro lado la media de supervivencia en el grupo 2 es de 50,9 meses (44,5-57,4; IC 95%).

Mediante el test de Log-Rank, se observa que no existen diferencias significativas ($p= 0,62$) en relación a los meses de supervivencia dependiendo de la elección del tipo de tratamiento. (Figura 4)

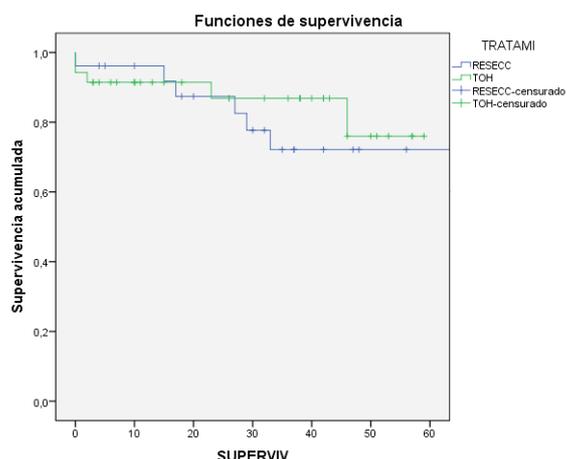


Figura 4. Gráfica supervivencia global según tratamiento.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SEGÚN TRATAMIENTO PUENTE EN THO

Como ha se ha dicho anteriormente, 32 pacientes recibieron trasplante de hígado y en 27 de ellos se realizó un tratamiento puente. La media de supervivencia en los pacientes que han recibido tratamiento puente es de 52,6 meses (45,8-59,4; IC 95%), mientras que en los pacientes que no han recibido tratamiento puente la media es de 40,3 meses (25,4-55,6, IC 95%). Mediante la prueba de Log-Rank se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,25$), lo que concuerda con lo que se observa en la gráfica (Figura 5), indicando que este tipo de tratamiento no influye ni positiva ni negativamente en la supervivencia.

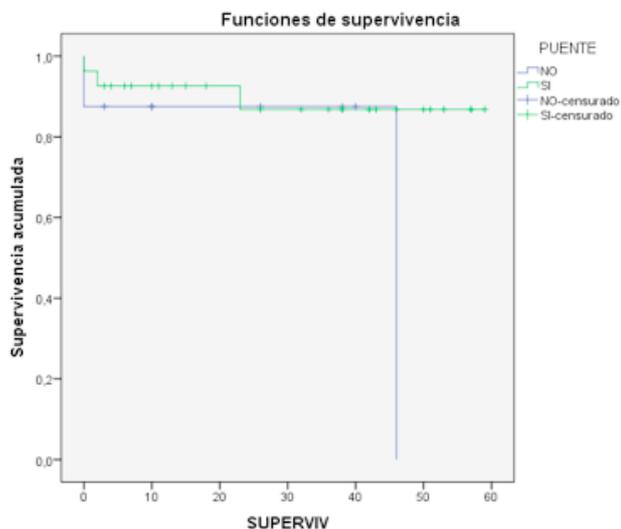


Figura 5. Gráfica supervivencia en relación al tratamiento puente

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON EL NÚMERO NÓDULOS.

Considerando las dos opciones de tratamiento, el análisis de supervivencia a 60 meses muestra que no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0,126$) dependiendo del número de nódulos (Figura 6).

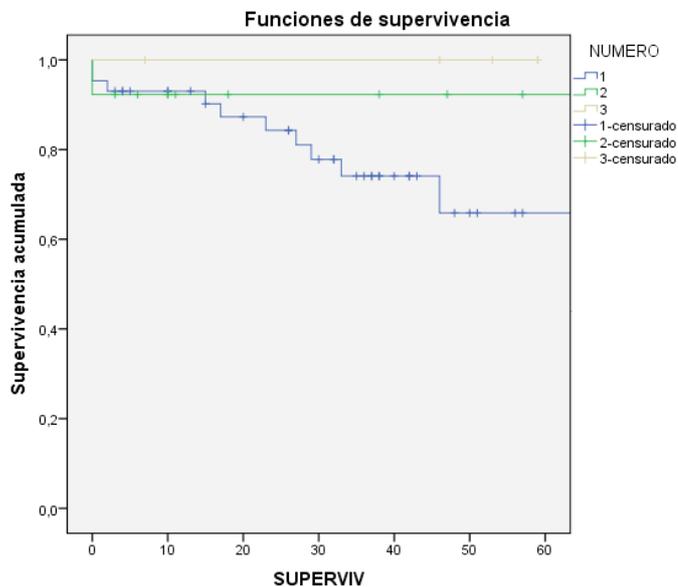


Figura 6. Gráfica de supervivencia en función del número de nódulos

Opción terapéutica: resección quirúrgica (Figura 7)

Se observa que la supervivencia a largo plazo es superior en los casos en los que se han extirpado dos nódulos, aunque el pequeño número de casos y el hecho de que todos han sido censurados impide el cálculo estadístico (Tabla 15).

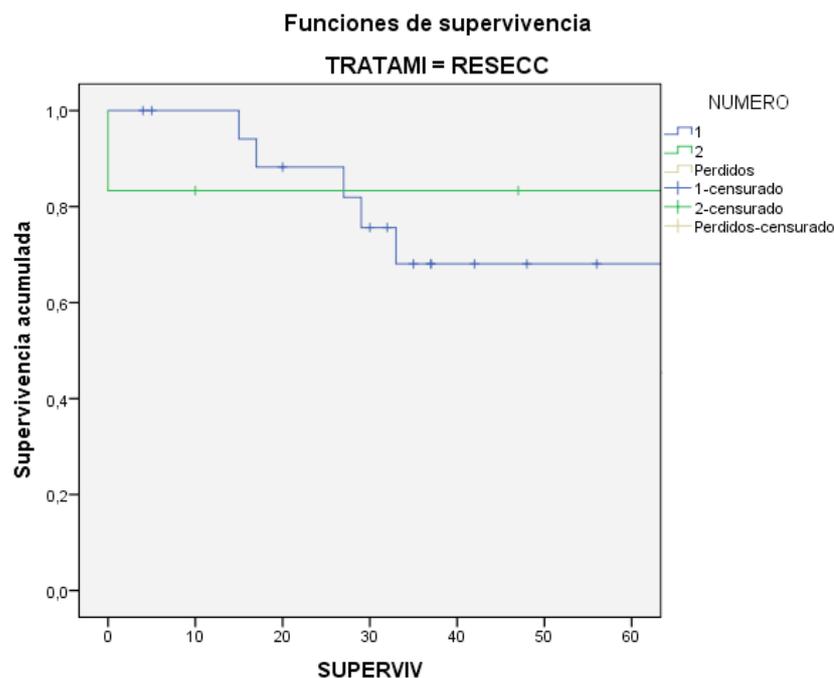


Figura 7. Gráfica de supervivencia en relación al número de nódulos.

Tabla 15

RESECCIÓN	N total	Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
1	19	7	12	63,2%
2	6	2	4	66,7%
Global	25	9	16	64,0%

Opción terapéutica: THO (Figura 8)

Del mismo modo que en la opción de resección quirúrgica, se observa que la supervivencia a largo plazo es superior en los casos en los que se han tratado dos nódulos, aunque el pequeño número de casos y el hecho de que la mayoría han sido censurados impide el cálculo estadístico (Tabla 16).

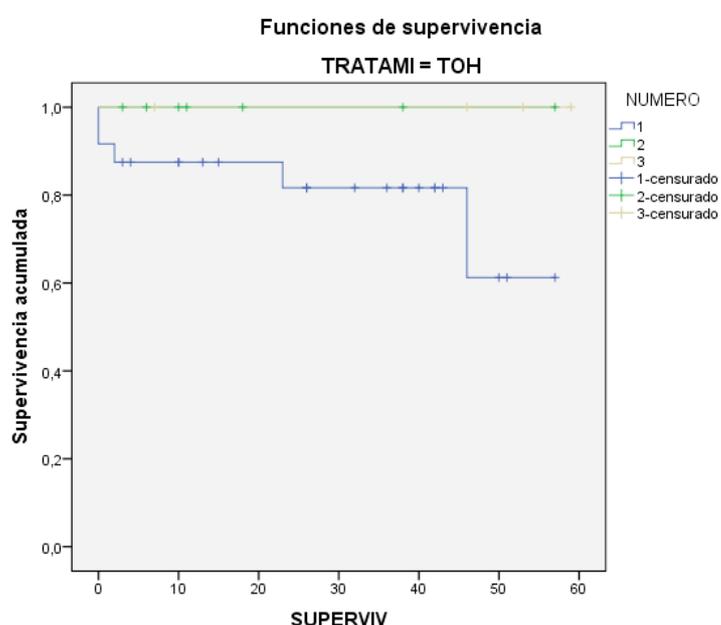


Figura 8. Gráfica de supervivencia en relación al número de nódulos

Tabla 16.

THO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
1	24	5	19	79,2%
2	7	0	7	100,0%
3	4	0	4	100,0%
Global	35	5	30	85,7%

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON TAMAÑO DE LOS NÓDULOS

Se ha tomado como punto de corte el valor de la mediana del tamaño del nódulo de mayor diámetro, que en este caso es 3 centímetros. (Tabla 17).

En el grupo 1 la media de supervivencia en los casos en los que el tamaño es <3 centímetros es 86,1 meses (68,3-10; IC 95%), y en los pacientes cuyo tamaño es >/=3 centímetros la media de supervivencia es 62,3 meses

(41,5- 83; IC 95%). Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,18).

En los casos del grupo 2, la media de supervivencia en los pacientes con tamaño <3 centímetros es 53,3 meses (45,9-60,7, IC 95%), y en los pacientes cuyo tamaño es >=3 centímetros la media de supervivencia es 47,1 meses (36,7-57,5, IC 95%). Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,47).

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y el grupo 2 en relación con el tamaño del nódulo mayor (p= 0,138).

Tabla 17.

TTO	Tamaño grupo	N total	N de eventos	Censurado	
				N	Porcentaje
RESECC	<3	9	1	8	88,9%
	>=3	17	8	9	52,9%
	Global	26	9	17	65,4%
THO	<3	21	2	19	90,5%
	>=3	14	3	11	78,6%
	Global	35	5	30	85,7%
Global	Global	61	14	47	77,0%

Opción terapéutica : THO (Figura 9)

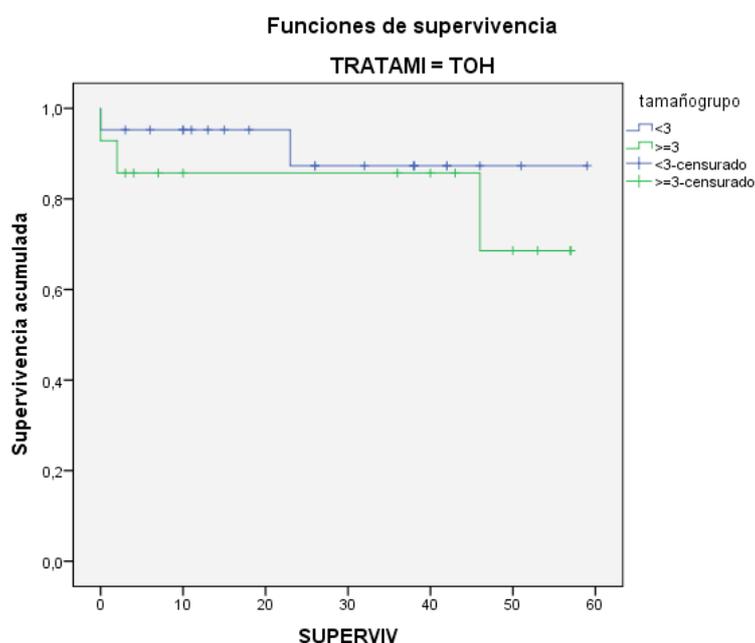


Figura 9. Gráfica de supervivencia en relación al tamaño del nódulo.

Opción terapéutica: resección quirúrgica (Figura 10)

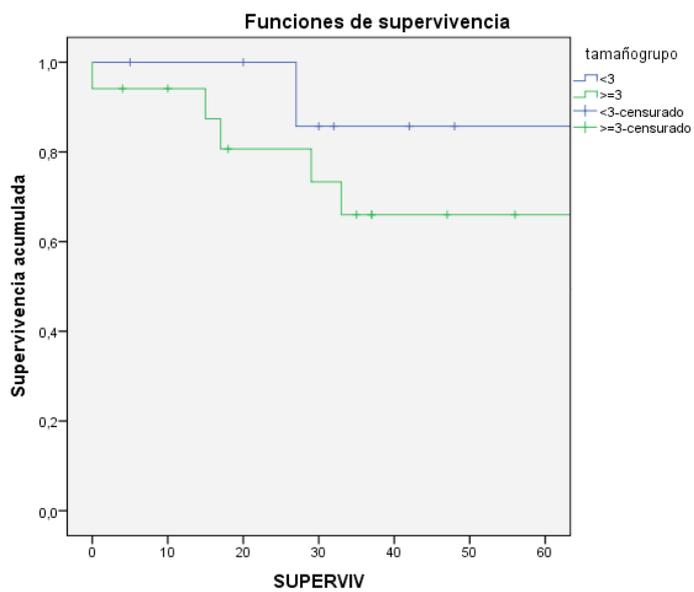


Figura 10. Gráfica de supervivencia en relación con el tamaño del nódulo.

DISCUSIÓN

Se ha realizado una comparación de dos opciones terapéuticas en el CHC no avanzado, como son el THO y la resección quirúrgica. En este estudio, ambos grupos de tratamiento son comparables ya que no hay diferencias estadísticamente significativas en relación al número de nódulos o al tamaño de los mismos, que son las variables que más influyen sobre el pronóstico desde el punto de vista oncológico. No obstante, el valor medio del MELD es superior en el grupo de THO, dado su peor estado funcional, aunque eso no influye en los resultados oncológicos y en el presente estudio, tampoco en los resultados a corto plazo, ya que todas las complicaciones y mortalidad en este grupo fueron técnicas, atribuibles a la propia complejidad del THO.

El THO es teóricamente el tratamiento óptimo de CHC porque es el único tratamiento capaz curar tanto el tumor como la cirrosis hepática subyacente y la prevención de tumores *de novo* y de las complicaciones potencialmente mortales de la cirrosis. Su superioridad en la resección hepática se ha demostrado en términos de incidencia de recurrencia y supervivencia^{25,26}.

Sin embargo, algunas series sugieren resultados equivalentes entre dichas opciones terapéuticas y además la escasez de donantes de hígado ha limitado el uso del THO como una opción terapéutica inicial^{27,28,29}.

En este estudio, no se ha demostrado que el THO sea un tratamiento que aumente la supervivencia respecto a la resección hepática. Además, hay que tener en cuenta que en este estudio sólo se han considerado los pacientes realmente trasplantados y no aquéllos en los que el THO se indicó pero por diversas razones (progresión tumoral, fallecimiento en lista de espera) no llegaron efectivamente a trasplantarse. Si el estudio se hubiera realizado analizando la intención de tratamiento, es posible que la supervivencia de los casos trasplantados hubiera sido aún peor y las diferencias favorecieran la opción de resección.

Por lo tanto, la resección hepática se ha considerado como una primera línea razonable en el tratamiento de los pacientes con CHC pequeño y buena función hepática, con la perspectiva de THO como tratamiento de segunda línea en caso de recidiva¹⁸.

En relación con el tratamiento puente, en el presente estudio, no se ha observado que influya en la supervivencia a largo plazo. De hecho el objetivo de dicho tratamiento no es aumentar la supervivencia sino evitar que el tumor progrese durante el período en lista de espera para THO. No hay ningún ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado que la aplicación de tratamientos locorregionales durante el tiempo de espera aumente la supervivencia, aunque algunos estudios retrospectivos muestra que la TACE, aumenta la supervivencia tras el trasplante, siempre que se realice dentro de los criterios de Milán³⁰. Sin embargo, diferentes estudios observacionales han demostrado que el tratamiento durante la lista de espera disminuye la tasa de exclusión para el THO^{31,32,33}.

Por otra parte, en el presente estudio también se ha observado que los pacientes cuya opción terapéutica ha sido el THO tienen complicaciones

postoperatorias más graves que los pacientes tratados mediante resección hepática.

Por último, al realizar este estudio ha habido ciertas limitaciones: el seguimiento a los pacientes solo se ha realizado durante un relativamente corto periodo de tiempo. También ha sido un inconveniente el limitado tamaño muestral y el carácter retrospectivo del estudio. Igualmente, el hecho ya señalado de que el estudio no fue diseñado para realizar un análisis por intención de tratamiento.

Como la aplicabilidad del THO es limitada debido a la escasez de donantes y a las largas listas de esperas, y la resección hepática es una opción eficaz, por sus resultados a corto y largo plazo, este estudio sugiere que la primera opción terapéutica en el tratamiento del CHC sea la resección hepática, cuando esté indicado, y el THO se reserve para aquellos casos en los que haya alta probabilidad de recurrencia.

CONCLUSIONES

1.- La resección hepática como tratamiento del CHC es una opción terapéutica equivalente al THO en términos de supervivencia a largo plazo.

2.- Además, la resección hepática como tratamiento del CHC se asocia a menor frecuencia de complicaciones postoperatorias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012.
3. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. *Weekly epidemiological record of the World Health Organization* 2009;84:405–420.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
6. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051–1055.
7. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870–1875.
8. Bruix, J. and M. Sherman, Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011. 53(3): p. 1020-2
9. Guía Clínica de actuación frente al hepatocarcinoma. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Abril 2014.
10. Clavien P.A, Lesurtel M, Bossuyt P, Gores G.J, Langer B, Perrier A, Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11-22.
11. Yau T, Tang V, Yao T, Fan S-T, Lo C-M, Poon R. *Gastroenterology* 2014; 146.
12. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*, 1996. 111(4): p. 1018-22.
13. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inou Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical

- contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008. 134(7): p. 1908-16.
14. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg*. 2009 250(6):922-8.
 15. Sala M., Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M et al., High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*, 2004. 10(10): p. 1294-300.
 16. Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl*. 2007 Apr;13(4):543-51.
 17. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection Benefit of Initial Resection of Hepatocellular Carcinoma Followed by Transplantation in Case of Recurrence: An Intention-to-Treat Analysis. *Hepatology* 2012; 55(1)
 18. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. Liver Resection as a Bridge to Transplantation for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis. A Reasonable Strategy? *Ann Surg*, 2003 Oct; 238(4): 508–519.
 19. 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): 693-699.
 20. Knight S.R., Friend P.J, Morris p.j. Role of transplantation in the management of hepatic malignancy. *Br J Surg*, 2007; 94 (11): 1319-1330.
 21. Wang JH, Wang CC , Hung C, Long Chen C, Lu S. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012; 56
 22. Llovet J.M, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-42.
 23. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg*. 2007 Jan;245(1):51-8.
 24. Rodríguez- Sanjuán JC, González F, Juanco C, Herrera L.A., López-Bautista M, González-Noriega M, et al. Radiological and Pathological

- Assessment of Hepatocellular Carcinoma Response to Radiofrequency. A Study on Removed Liver after Transplantation. *World J Surg* (2008) 32:1489–1494)
25. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg*. 1993;218:145–151.
 26. Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology*. 1998;28:436–442.
 27. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma. A retrospective analysis. *Ann Surg*. 1998;227:424–432.
 28. Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Tusch G, Raab R. Appraisal of transplantation for malignant tumours of the liver with special reference to early stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24:60 – 67.
 29. Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, Dvorchik D, Shimada K, Marsh JW, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? *Cancer*. 1999;86:1151–1158.
 30. Millonin g, Graziadei IW, Freuns MC, Jaschke W, Stadimann S, Ladurner R, et al. Response to Preoperative Chemoembolization Correlates With Outcome After Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl*. 2007; 13: 272-279.
 31. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A prospective study. *Ann Surg*. 2004;240(5):900–9.
 32. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology*. 2005;234(3):954–60.
 33. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 1997;226(6):688–701.

ANEXOS

Grados de la evidencia y de las recomendaciones (adaptado del sistema GRADE)

GRADOS DE EVIDENCIA	NOTAS	SÍMBOLO
Calidad alta	Es muy improbable que una mayor investigación modifique la confianza atribuida a la estimación del defecto.	A
Calidad moderada	Es probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y es probable que pueda modificarla.	B
Calidad baja o muy baja	Es muy probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y es probable que pueda modificarla. Toda estimación del efecto es incierta	C
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	NOTAS	SÍMBOLO
Está justificada una recomendación fuerte	Los factores que influían en la fuerza de la recomendación fueron la calidad de la evidencia, los resultados de presunta importancia para el paciente y el coste	1
Recomendación más débil	Variabilidad en preferencias y valores o mayor incertidumbre: más probable que esté justificada una recomendación débil, La recomendación se hace con menor certidumbre: coste o consumo de recursos superior	2

AGRADECIMIENTOS

Este estudio de investigación ha sido realizado bajo la dirección del Dr. Juan Carlos Rodríguez Sanjuán, a quien me gustaría expresar mi agradecimiento por su paciencia, tiempo y dedicación.