



**APLICABILIDAD DEL ALGORITMO TERAPEUTICO DE LA
CLASIFICACION BCLC (BARCELONA CLINIC LIVER CANCER
GROUP) Y SU IMPACTO EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES
CON CARCINOMA HEPATOCELULAR**

ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA

Director:

Dr. Enrique Quintero Carrión

Co-Director:

Dr. Manuel Hernández Guerra de Aguilar

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

A mis hijas,
para que si algún día hojean estas páginas les anime a soñar en grande
y sobretodo a terminar siempre lo comenzado,
que fue lo que yo aprendí cuando pude leer la tesis del mío.

2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

Enrique Quintero Carrión, catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna y Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Canarias, y Manuel Hernández Guerra de Aguilar, profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna y Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Canarias,

Certifican:

que la tesis doctoral titulada: **APLICABILIDAD DEL ALGORITMO TERAPEUTICO DE LA CLASIFICACION BARCELONA CLINIC LIVER CANCER Y SU IMPACTO EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR**, presentada por Alejandro Hernández Camba para optar al título de Doctor de la Universidad de La Laguna, ha sido realizada bajo nuestra dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de evaluación de correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en La Laguna, a 29 de agosto de 2017.



Enrique Quintero Carrión



Manuel Hernández Guerra de Aguilar

3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

AGRADECIMIENTOS

- A Dios porque estoy.
- A mis padres y familia por darme las herramientas necesarias para llegar hasta aquí.
- A Danizar, mi esposa, por su apoyo inquebrantable y estímulo constante.
- A Laura y Mileidis, que han sido un gran apoyo en todos los pasos de este logro.
- A mi Director y Co-Director de tesis por la oportunidad que me han brindado para realizar este trabajo y todo el empeño que han puesto en poder llevarlo hasta el final.
- A tantos profesores, tutores, compañeros y amigos que han formado parte de mi camino y me han ayudado a forjar mis metas como profesional y persona.
- A los integrantes de los equipos multidisciplinarios involucrados en la gestión de esta patología en cada Centro y a Alejandro Jiménez por su ayuda en el análisis estadístico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

INDICE

INDICE DE FIGURAS	7
INDICE DE TABLAS	8
ABREVIATURAS.....	9
1. INTRODUCCION	10
1.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR	10
1.2 EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR	10
1.3 FACTORES ETIOLOGICOS.....	12
1.3.1 INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	13
1.3.2 INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	15
1.3.3 INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS D.....	16
1.3.4 INGESTA DE AFLATOXINA	17
1.3.5 INGESTA DE ALCOHOL	18
1.3.6 ENFERMEDAD HEPATICA POR DEPOSITO DE GRASA.....	18
1.3.7 OTRAS CAUSAS	20
1.4 LESIONES HISTOLOGICAS PRECANCEROSAS	21
1.5 PREVENCION DEL CHC.....	23
1.6 CRIBADO Y DIAGNOSTICO PRECOZ	24
1.7 DIAGNOSTICO DEL CHC.....	27
1.8 ESTADIAJE Y CLASIFICACIONES	35
1.9 EVALUACION PRONOSTICA Y ALGORITMO TERAPEUTICO DE LA BARCELONA CLINIC LIVER CANCER GROUP	40
1.10 TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	43
1.10.1 TERAPIAS ABLATIVAS.....	44
1.10.2 RESECCION QUIRURGICA	45
1.10.3 TRASPLANTE HEPATICO.....	48
1.10.4 QUIMIOEMBOLIZACION	50
1.10.5 RADIOEMBOLIZACION.....	54
1.10.6 TERAPIAS SISTEMICAS	54
1.10.7 SORAFENIB.....	56
1.10.8 REGORAFENIB	58
1.10.9 OTRAS TERAPIAS EN ESTUDIO	59
1.10.10 APLICABILIDAD DE LA BCLC	60
2. JUSTIFICACION.....	62
3. HIPOTESIS	64
4. OBJETIVOS	65
5. MATERIAL Y METODOS.....	67
5.1 CRITERIOS DE INCLUSION	67
5.2 CRITERIOS DE EXCLUSION	67
5.3 METODOLOGIA.....	68
5.4 VARIABLES ANALIZADAS	71
5.5 ASPECTOS ÉTICOS	72
5.6 ANALISIS ESTADISTICO	72
6. RESULTADOS	74
6.1 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	74
6.2 APLICACION DE LA ESTRATEGIA TERAPEUTICA BCLC	77
6.3 IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA	80

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

7. DISCUSION	91
8. SUMARIO DE RESULTADOS	99
9. CONCLUSIONES	100
10. BIBLIOGRAFIA	101
11. ARTICULO ORIGINAL	127

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

INDICE DE FIGURAS

- **FIGURA 1.** Escala de estado general (performance status) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....36
- **FIGURA 2.** Sistema de estadificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)39
- **FIGURA 3.** Tratamiento final aplicado según estadio de BCLC.....77
- **FIGURA 4.** Razones de la divergencia para la aplicación de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC.....78
- **FIGURA 5.** Razones de dificultad técnica para la no aplicación de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC.....79
- **FIGURA 6.** Supervivencia acumulada según estadio de la BCLC.....81
- **FIGURA 7.** Supervivencia acumulada según tratamiento recibido.....82
- **FIGURA 8.** Supervivencia global según la aplicación o no de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC.....83
- **FIGURA 9.** Supervivencia según la aplicación o no de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC en los pacientes en estadio A de la BCLC.....84
- **FIGURA 10.** Supervivencia según la aplicación o no de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC en los pacientes en estadio B de la BCLC.....85
- **FIGURA 11.** Supervivencia según la aplicación o no de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC en los pacientes en estadio C de la BCLC.....86

7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

- **FIGURA 12.** Supervivencia en pacientes estadio A de la BCLC según si han recibido el tratamiento recomendado por la estrategia BCLC o Quimioembolización.....89
- **FIGURA 13.** Supervivencia en pacientes estadio A de la BCLC según si han recibido el tratamiento recomendado por la estrategia BCLC o Quimioembolización excluyendo pacientes sometidos a Trasplante hepático.....90

INDICE DE TABLAS

- **TABLA 1.** Variables del estudio.....71
- **TABLA 2.** Características de los pacientes según el centro hospitalario...
.....75
- **TABLA 3.** Características clínicas de los pacientes agrupados según la aplicación o no aplicación de la estrategia terapéutica de la BCLC.....87
- **TABLA 4.** Factores asociados independientemente con la supervivencia.....88

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

ABREVIATURAS

- Carcinoma hepatocelular: CHC
- Virus de la hepatitis B: VHB
- Virus de la hepatitis C: VHC
- Virus de la hepatitis D: VHD
- Antígeno E del VHB: HBeAg
- Antígeno de superficie del VHB: HBsAg
- Tomografía axial computarizada: TAC
- Resonancia magnética nuclear: RMN
- European Association for the Study of the Liver: EASL
- American Association for the Study of the Liver: AASLD
- Asociación Española para el Estudio del Hígado: AEEH
- Alfafetoproteína: AFP
- Radiofrecuencia: RFA
- Barcelona Clinic Liver Cancer: BCLC
- Quimioembolización: QE
- Enfermedad hepática por depósito de grasa: EHDG
- Esteatosis hepática: EH
- Estadohepatitis no alcohólica: EHNA
- Complejo Hospitalario de Pontevedra: CHP
- Hospital Universitario de Canarias: HUC
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla: HUMV

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

1. INTRODUCCION

1.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria del hígado más frecuente a nivel global sin distinción de sexo. Es una enfermedad con alta prevalencia en pacientes con cirrosis hepática, representando en este contexto, la primera causa de descompensación, muerte y trasplante hepático. Es, sin duda, una patología relevante que a día de hoy representa un reto para la medicina moderna debido al amplio margen de actuación que existe en aspectos tales como su prevención primaria, diagnóstico precoz y tratamiento con intención curativa (1).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El CHC es la sexta neoplasia más frecuente del mundo y la segunda causa de muerte por cáncer. Se calcula que en 2012 este tumor ha sido el responsable de 745.000 muertes (9,1% del total) en el mundo. Más del 80% de los casos se desarrollan en países subdesarrollados (50% en China) (2).

Esta neoplasia es más común en varones representando la quinta causa de cáncer y novena en las mujeres (2). La edad de presentación se relaciona con el factor causante. Así, antes de los 40 años es más frecuente en países subdesarrollados por la alta prevalencia del virus de la hepatitis B (VHB), mientras que en nuestro entorno se sitúa la media de edad en 55 años por infección por VHB y 45 años por infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

10

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

En áreas de alta incidencia del VHB puede ocurrir antes de los 15 años de edad (3) (4) (5). En nuestro país, según un estudio llevado a cabo en la Comunidad Valenciana en el año 2000 la mayor incidencia se sitúa en varones entre los 60 y 80 años, con una edad media de 73 años (6), aunque datos recientes producto de un registro prospectivo llevado a cabo en 73 hospitales españoles con 720 pacientes comunican una edad promedio de 67 años (7).

Las regiones con mayor incidencia son el Este y Sureste Asiático, con más de 15 casos/100.000 habitantes, seguido de los países del Sur de Europa con incidencias medias entre 5-10 casos/100.000 habitantes. Las regiones con menor incidencia son el norte de Europa y América. Las mujeres presentan un especial aumento de la incidencia en el Este Asiático y en África occidental con 10-8 casos/100.000 habitantes en los últimos años (2).

España tiene una tasa de incidencia de CHC intermedia presentando 6-8 casos/100.000 habitantes y 2.400-3.600 casos nuevos al año (8), siendo el alcohol la primera causa etiológica seguido de la infección por VHC (7).

Esta desigualdad en la distribución global se debe a las diferencias en la incidencia de las etiologías causantes del CHC. En países con alta incidencia de CHC la mayor parte de los casos se hallan en relación con el VHB asociado o no a aflatoxina, a diferencia de los países con baja incidencia donde la infección por VCH y el abuso de alcohol desempeñan un papel fundamental. Así, en el mundo occidental la creciente prevalencia de la enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) está cambiando su incidencia, mientras que se espera que los nuevos tratamientos para el VHC disminuyan su incidencia en un futuro.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

1.3 FACTORES ETIOLOGICOS

Aproximadamente el 90% de los CHC se asocian a un factor de riesgo subyacente conocido (9) y se desarrolla predominantemente en pacientes con una hepatopatía crónica en fase de cirrosis (80%). Es decir, que todas aquellas enfermedades que puedan dar lugar a una hepatopatía crónica son potenciales factores de riesgo para el desarrollo de CHC.

Debemos considerar que una tercera parte de los pacientes cirróticos desarrollan un CHC a lo largo de la vida, con una prevalencia anual entre el 1%–8% (2% de los pacientes cirróticos con infección por VHB y 3%–8% de los pacientes cirróticos con infección por VHC) (10) (11), siendo este riesgo menor al 1% si presentan hepatopatía crónica sin cirrosis (12).

Con respecto al CHC no relacionado con hepatopatía subyacente se ha asociado con el consumo de tabaco y de anticonceptivos orales de forma prolongada. Sin embargo, los datos que respaldan esta afirmación son limitados debido a la calidad de los estudios. En la actualidad, a los pacientes con consumo crónico de tabaco y anticonceptivos orales no se les somete a programas de cribado para el CHC. Se ha asociado además a lesiones histológicas precancerosas diferentes con el adenoma hepatocelular (164).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

1.3.1 INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección crónica por el VHB asociada o no la exposición de aflatoxina B representa la primera causa etiológica de CHC en los países con alta incidencia por esta enfermedad, concretamente en el Este y Sureste Asiático.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de cirrosis por VHB y el consecuente CHC son niveles altos de carga viral, edad avanzada, sexo masculino, historia familiar de CHC, presencia del marcador antígeno E del VHB (HBeAg) positivo, niveles elevados de alanino aminotransferasa (ALT), antígeno de superficie del VHB (HBsAg) presente y genotipo C del VHB (13). Sin embargo, en múltiples estudios se ha sugerido que la gravedad del daño hepático es el principal factor de riesgo para desarrollar CHC. Así, incluso en la infección oculta por VHB, condición en la que hay presencia de DNA viral en el hígado de individuos con HBsAg negativo, se han descrito casos de CHC debido al daño producido en al ADN durante la integración del virus en los hepatocitos (14).

En los países con alta incidencia de infección por VHB, la transmisión perinatal o durante la infancia suele ser el mecanismo de contagio más frecuente, por lo que existe un importante número de portadores asintomáticos crónicos de esta enfermedad. Por el contrario en los países con menor incidencia, la infección ocurre en la edad adulta por estar presentes otras vías de contagio, y habitualmente se resuelve la infección puesto que cronifican únicamente el 5-10% de los casos (14) (15).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

En un estudio prospectivo realizado en Taiwán se demostró un riesgo relativo 223 veces mayor de desarrollar CHC en pacientes portadores asintomáticos respecto a aquellos no portadores (16). Un metanálisis posterior comunicó que el riesgo de CHC en pacientes portadores fue 20 veces mayor que en la población general (17).

Incluso cuando se ha resuelto la infección por VHB (ausencia de HBsAg y portador de superficie), existe un riesgo aumentado de desarrollar CHC, como se demostró en un estudio en pacientes no cirróticos con 2,6 veces más riesgo respecto a la población general (18).

El riesgo de malignización en la infección por el VHB se ha relacionado tanto con la fase replicativa como con la fase de integración. En la fase replicativa tiene lugar el daño celular hepático que lleva al desarrollo de hepatitis y cirrosis. En la fase de integración ocurren los fenómenos oncogénicos (19) (20). Sin embargo, y a pesar de los múltiples estudios que se han publicado no existen clara evidencia de que el VHB sea directamente oncogénico (21). Aunque existen evidencias moleculares del papel etiológico del VHB en el desarrollo de CHC como el hecho de que el ADN del VHB persiste en la mayoría de los tumores y en lesiones precancerosas en pacientes de alto riesgo (22); y en la mayoría de los CHC se ha observado integración del ADN vírico que produce inestabilidad microsomal (23).

En países como Taiwán la incidencia ha disminuido debido a la implementación universal de la vacuna contra el VHB (24).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

1.3.2 INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC representa la principal causa de CHC en regiones de baja incidencia como Sur de Europa y Norte América. Presenta mayor incidencia en varones en la sexta década de la vida (14). En España del 30-75% de los casos de CHC se han atribuido a la infección por VHC, 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 (25) (6, 26). En el registro español recientemente publicado ocupa la segunda causa etiológica tras la ingesta de alcohol (7) a diferencia de estudios previos donde había sido considerada la causa principal (27).

Se han identificados factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CHC en pacientes con infección por VHC como son: la edad avanzada, sexo masculino, alto índice de proliferación celular, displasia celular, mutación p53, sobreexpresión bcl-2, por coinfección con VHB y VIH, consumo de alcohol, tabaco y hemocromatosis (21) (22) (28, 29).

Existen múltiples estudios epidemiológicos que asocian la presencia de anti-VHC positivo con el desarrollo de CHC (30) (31). Sin embargo, el desarrollo de CHC secundario a infección por VHC precisa en casi todos los casos el desarrollo de cirrosis hepática debido a la regeneración irregular del hígado, sin respetar la arquitectura acinar (32).

El VHC no tiene capacidad oncogénica, sin embargo se ha observado que en ratones transgénicos para la proteína C del núcleo-cápside se produce

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

la secuencia esteatosis hepática–adenoma–CHC espontánea. Además esta proteína puede activar el oncogen c-myc que participa en la proliferación celular, y cooperar con c-H-ras que actúa en la transformación celular (5).

La coinfección por VHB representa un mayor riesgo de desarrollar CHC (33). En un estudio australiano se observó que los pacientes con infección pasada por VHB e infección por VHC tenían un riesgo 5,5 veces mayor de desarrollar CHC que los que no eran portadores de anticuerpo contra el VHC (34).

1.3.3 INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS D

La infección por el virus de la hepatitis D (VHD) es una causa etiológica de CHC importante en países con alta incidencia de VHB. Se estima que entre 15-20 millones de personas tienen una infección crónica por el VHD (35) (36) (37) (38).

Los pacientes coinfectados por VHB y VHD desarrollan cirrosis y CHC de forma más precoz que los portadores exclusivamente de HBsAg (39), aunque no está claramente demostrado que el incremento en el desarrollo de CHC sea causado por VHB. Existe un claro aumento de la mortalidad (27 veces mayor) en pacientes coinfectados, respecto de aquellos infectados únicamente por VHB (21).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

1.3.4 INGESTA DE AFLATOXINA

La aflatoxina es una toxina fúngica producida por el *Aspergillus flavus*. Esta toxina suele contaminar cereales almacenados en malas condiciones. La exposición a aflatoxina es común en la mayoría de los países de África, China y el Sudeste Asiático que son países con alta incidencia de CHC relacionado con infección por VHB (3). Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado la relación de la aflatoxina con el desarrollo de CHC.

Existen diferentes tipos de aflatoxina, de las que la tipo B1 y G1 se han relacionado con el desarrollo de CHC. La aflatoxina B1 es un potente carcinógeno en roedores (40). Su poder carcinógeno se debe a una biotransformación en un epóxido altamente reactivo y electrofílico que se une al ADN, ARN y proteínas, siendo el ADN la diana fundamental e inicial (41). Esta aflatoxina puede originar diferentes alteraciones en el metabolismo celular como inducir mutaciones de sustitución de base (42) (43), activar oncogenes como Ras 39 e inducir una mutación (en el codón 249 AGG a AGT) del gen supresor p53 en hepatocitos humanos expuestos (44).

El 50% de los pacientes con CHC en países donde la exposición a aflatoxina es común, muestran la mutación del gen p53, frente a un 1% en los países con baja exposición (3) (21) (45). Estas mutaciones del gen p53 pueden producir una supresión de la apoptosis, así como las alteraciones de los genes Rb y Bcl-2, que se han relacionado con la carcinogénesis hepática (46).

Otros estudios sugieren que la aflatoxina actúa principalmente como un cocarcinógeno con el VHB, ya que se han observado individuos con elevada

17

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

ingesta de aflatoxina sin coinfección que no han desarrollado CHC (40). En pacientes AgHBs positivo, la presencia en orina de un metabolito de la aflatoxina incrementaba el riesgo de CHC en 3,3 veces (47).

1.3.5 INGESTA DE ALCOHOL

En países de baja incidencia de infección por VHB y VHC, el alcohol se asocia con hasta la mitad de los casos de CHC (5) (48) (49). En España es la etología más importante representando el 35% según datos publicados recientemente (50).

El riesgo global de malignización en cirrosis debida al alcohol se estima en un 15% (21) y este efecto puede estar relacionado con que el alcohol es un potente inductor del citocromo P450 (51, 52). Existe evidencia contradictoria en este punto ya que estudios del norte de Europa reportan una incidencia reducida de CHC en paciente con cirrosis secundaria al alcohol pero datos del resto del mundo así como en Francia y España avalan lo contrario (53) (54).

También se ha comprobado que el alcohol aumenta el riesgo de CHC relacionado con VHB y VHC (3), pero no está claro si puede considerarse un cocarcinogénico o ser la cirrosis por alcohol la condición precancerosa por sí misma (3) (14, 21).

1.3.6 ENFERMEDAD HEPATICA POR DEPOSITO DE GRASA

En los últimos años se ha propuesto que la enfermedad hepática por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

depósito de grasa (EHDG) es un factor predisponente para CHC a través del desarrollo de EH y EHNA (14) (55). Se prevé que la prevalencia del VHC disminuirá y la proporción de CHC relacionado con la EHNA aumentará exponencialmente debido a la creciente epidemia de obesidad y diabetes que son factores predisponentes. La tasa de incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis relacionada con EHNA van desde el 2,6% al 12,8% (56).

Son múltiples los mecanismos propuestos en el desarrollo de CHC en este contexto, pero se necesitan más estudios prospectivos a largo plazo para validar estos hallazgos. Por otro lado, existe evidencia reciente de que una proporción significativa de pacientes con EH y EHNA desarrollan CHC en ausencia de cirrosis. En un estudio con 1.168 pacientes que se sometieron a resección hepática de CHC, 6 de 8 pacientes con CHC relacionados con EHNA no tenían cirrosis (57). En otro estudio, se analizaron 128 pacientes con CHC observando que 65% de los pacientes con EHNA tenían escaso grado de fibrosis (F0 -F2) frente al 26% con otras enfermedades hepáticas crónicas (58). Para explicar este fenómeno en los pacientes no cirróticos de EHNA se ha propuesto la hipótesis de la transformación maligna del adenoma hepático, aunque pocos estudios han sugerido que en presencia de síndrome metabólico el adenoma hepatocelular puede incurrir en una transformación maligna (59).

Actualmente el CHC relacionado con la EHNA es la indicación de trasplante de hígado que mas ha aumentado en los últimos años siendo del 13.5% en 2012 (60).

La Diabetes Mellitus tipo 2 y otros factores asociados al síndrome metabólico como la obesidad o la dislipemia (41) se asocian a incremento de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

muerte relacionada con CHC. En una cohorte prospectiva en los Estados Unidos se observó que tanto varones como mujeres con índice de masa corporal mayor de 35, presentan un riesgo mayor de morir por CHC que los individuos con índices normales (4.5 y 1,7 veces respectivamente) (61).

1.3.7 OTRAS CAUSAS

La cirrosis hepática en pacientes con hemocromatosis hereditaria suele desarrollarse sobre los 50 años de edad y el riesgo de que se pueda degenerar en CHC es de un 30% en este estadio de la enfermedad (62). En algunas series se ha publicado un riesgo de muerte por CHC en pacientes con hemocromatosis de hasta un 45% (63).

La tirosinemia presenta un riesgo de desarrollar un CHC en el 37% de los pacientes que sobreviven más de 2 años y en todos los pacientes que sobreviven 10 años (14) (64) (65).

Existe un riesgo estimado del 10-15% de desarrollo de CHC sobre hígado cirrótico por déficit de α -1-antitripsina (66).

Se han descrito casos de CHC en pacientes con porfiria cutánea tarda, pero sin embargo es probable que se deba a que coexiste frecuentemente con el VHC, habiéndose comunicado cifras en estos enfermos de anticuerpos anti VHC del 53-91% (3).

Se ha demostrado que la ausencia de respuesta bioquímica al tratamiento y la presencia de estadios avanzados de la cirrosis biliar primaria son factores predictivos para el desarrollo de CHC (67) (68).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

En poblaciones con baja prevalencia de infección por VHB, y en las que se identificó un importante consumo de anticonceptivos orales, entre un 10-50% de los casos de CHC podrían estar causados por el consumo prolongado de estos fármacos. Sin embargo, no existen estudios que clarifiquen su papel etiológico (3) (21). Un estudio asiático comunicó un aumento de 4 veces del riesgo relativo de desarrollar un CHC en varones con niveles elevados de testosterona (69).

1.4 LESIONES HISTOLOGICAS PRECANCEROSAS

La cirrosis hepática es la lesión histológica que presenta mayor riesgo de transformación maligna, aunque este riesgo depende de su etiología. A pesar de esta importante relación, la cirrosis no es un requisito esencial ya que entre un 5-20% de los CHC, dependiendo fundamentalmente de la prevalencia de infección por VHB, se asientan en pacientes sin cirrosis hepática (70). El mecanismo por el que la cirrosis actúa como factor predisponente del CHC no está del todo establecido, pero se supone que participa en la secuencia de lesión – necrosis – inflamación – regeneración (5).

Los nódulos displásicos de alto grado, en los que existe mitosis, tienen mayor riesgo de transformación maligna, pudiéndose desarrollar fenómenos de nódulo en nódulo. Muchos autores consideran a estos nódulos como carcinomas precoces (71), que siguen su diferenciación según van creciendo, especialmente a partir de lesiones de 10-20 mm (72).

La displasia de células pequeñas se caracteriza por tener una razón

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

núcleo/citoplasma alta, basofilia citoplásmica y tendencia a formar pequeños focos redondeados. Estas células incrementan la actividad proliferativa y se sugiere que son células premalignas (21).

El adenoma hepatocelular, rara vez puede actuar como una lesión precursora de CHC. Se presenta predominantemente en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales, pero también se han descrito algunos casos en mujeres con diabetes de tipo I pero de inicio tardío. En varones se asocia con enfermedades de almacenamiento de glucógeno o tratamiento con andrógenos presentado generalmente mutación del gen beta-catenina, lo que le asigna un mayor riesgo de transformación maligna (73). El síndrome metabólico también ha sido recientemente descrito como un factor de riesgo emergente para el desarrollo de adenoma hepatocelular con posibilidad de transformación maligna en el 4%-8% de los pacientes. El diagnóstico diferencial entre adenoma y CHC bien diferenciado que se origina en el hígado no cirrótico puede ser difícil, especialmente cuando ocurren en contextos clínico-patológicos inusuales como mujeres en edad avanzada y varones (73).

El CHC presenta un perfil molecular heterogéneo en el que múltiples cascadas de señalización están alteradas, las más frecuentes son la mutación del gen supresor TP53 (presente hasta en el 40% de los casos) y del gen para beta-catenina (VTNNB1), sobretodo en pacientes con infección por VHC (74) (75).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

1.5 PREVENCIÓN DEL CHC

La prevención del CHC está relacionada directamente con evitar la adquisición de factores de riesgo específicos o en evitar la progresión de una enfermedad hepática establecida, considerando la cirrosis hepática como una lesión preoncogénica.

En el caso de la infección por VHB, que es la causante de más de la mitad de los casos a nivel mundial, la vacuna frente al mismo ha demostrado ser eficaz logrando disminuir a menos del 1% la cifra de portadores de HBsAg en países como Taiwán tras implementar programas de vacunación universal. Datos recientes demuestran que con esta estrategia se ha logrado disminuir a su vez el riesgo de desarrollo de CHC (76) (77).

La estrategia de prevención primaria más eficaz para prevenir la ingesta de aflatoxina, la infección por VHC, el consumo de alcohol o el desarrollo de síndrome metabólico (en especial la obesidad) consiste en la realización de campañas de concienciación y educación masiva. Estas deben ser diseñadas para mejorar las condiciones sociosanitarias de los individuos promoviendo además hábitos de vida saludables.

Si el factor de riesgo ya se ha adquirido, la única opción preventiva es evitar la progresión a cirrosis. En el caso de las hepatitis virales es la administración oportuna del tratamiento antiviral (18) (19), y en el caso del resto de las etiologías más importantes, el abandono de los hábitos que implican un riesgo aumentado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

1.6 CRIBADO Y DIAGNOSTICO PRECOZ

Considerando que el CHC se desarrolla en más del 80% de los casos sobre un hígado cirrótico, que la aplicación de terapias con intención curativa depende del diagnóstico de esta entidad de forma precoz y que en ese estadio el paciente está asintomático, el cribado de pacientes con cirrosis hepática secundaria a las etiologías reseñadas tiene una importancia relevante. En este sentido, se ha demostrado que el momento óptimo para lograr diagnosticar a los pacientes con CHC en estadios tempranos es cuando el tumor es menor de 2 cm de tamaño (78).

Según la American Association for the Study of the Liver (AASLD) (79), los candidatos a ser sometidos a cribado son todos los pacientes cirróticos, con independencia de su causa y los pacientes con infección crónica por VHB sin cirrosis que hayan adquirido la infección al nacimiento o tengan una infección de larga evolución. En pacientes con deterioro severo de la función hepática (Child-Pugh C) o con descompensaciones clínicamente relevantes, en los que de por sí deberían ser candidatos a trasplante hepático, si el trasplante no es factible no deberían ser sometidos a programas de cribados por considerarse que de ser diagnosticados de CHC de forma precoz no implicaría un mejor pronóstico en el CHC. Es decir, en estos pacientes el diagnóstico de CHC no cambiará la indicación de trasplante hepático y su tratamiento no tendrá impacto en su supervivencia (1) (80) (55).

Existen escasos estudios que hayan evaluado cual es la mejor estrategia y pauta de cribado, pero sin duda el de referencia es un estudio clásico desarrollado en China por Zhang et al publicado hace 15 años. En él

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

se incluyeron 18.816 pacientes con infección por VHB que fueron aleatorizados para ser sometidos a cribado semestral mediante ecografía abdominal y determinación de alfafetoproteína (AFP) o no cribado. A pesar de haber obtenido una baja tasa de participación, menor del 60%, las tasas de supervivencia al año y a los 5 años en los pacientes que se sometieron al cribado fueron muy superiores (81).

En varios estudios de cohortes (82) (83) y estudios de coste eficacia (84) (85) ha quedado demostrado que la instauración de programas de cribado en pacientes de riesgo, principalmente cirróticos, es eficaz para disminuir la mortalidad secundaria al CHC.

En la actualidad se recomienda la realización de una ecografía abdominal cada 6 meses (86). Esta técnica es bien tolerada por el paciente y está disponible de forma universal. En manos expertas tiene una sensibilidad del 60-80% y una especificidad por encima del 90% (87). Otras técnicas como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) no están contempladas como técnicas de cribado debido a razones de coste-eficacia y disponibilidad de las mismas (88).

En los inicios del cribado del CHC se utilizó la AFP como marcador tumoral en el cribado semestral junto con ecografía abdominal, sin embargo debido a que un porcentaje alto de pacientes con tumores en estadio inicial presentan valores normales de la misma y a que existen elevaciones transitorias en los pacientes con cirrosis hepática, no se considera en los algoritmos actuales una herramienta útil en el cribado. De hecho en estudios prospectivos recientes se ha evaluado la eficacia de AFP como test de cribado,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

obteniendo valores de sensibilidad y especificidad del 60 y 80% respectivamente, rangos inapropiados para ser considerado una prueba para el cribado de una enfermedad (89) (90) (91).

La falta de eficacia de la AFP como herramienta para el cribado también ha quedado demostrada más recientemente en el estudio HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis) realizado para evaluar la eficacia del interferón más rivabirina como terapia de mantenimiento en pacientes con infección por VHC no respondedores a terapia estándar inicialmente. A lo largo del periodo de estudio se detectaron 6 casos de CHC (sobre un total de 1145 pacientes en seguimiento), solo en un tercio de los mismos se detectaron niveles de AFP mayores de 20ng/ml (92).

Teniendo en cuenta todos estos datos, la determinación de AFP se considera inadecuada para la vigilancia del CHC tanto por la Conferencia de Consenso Española (93) como por la guía de práctica clínica de la AASLD (9).

Estudios clásicos muestran que el tiempo que precisa el CHC en doblar el tamaño de las lesiones es de 2-4 meses (94) (95), esto aunado a los datos del ensayo clínico chino citado anteriormente en el que se utilizó un intervalo de cribado semestral, son las bases para establecer que el cribado debe hacerse cada 6 meses (81).

Estudios posteriores han demostrado que el cribado anual impacta negativamente en la supervivencia (96) y que intervalos menores a seis meses no mejoran el diagnóstico ni el tratamiento al compararlo con el cribado semestral. Un ensayo clínico aleatorizado realizado en Francia, con 1.200 sujetos cirróticos de diferentes etiologías, concluyó que el cribado mediante

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

ecografía abdominal cada 3 meses aumentaba el número de lesiones detectadas, pero no mejoraba el porcentaje de tumores precoces, y por el contrario incrementaba además el número de procedimientos respecto a realizarlo cada 6 meses (97). Tan solo un estudio no aleatorizado, realizado en pacientes con infección por VHB, demostró que la vigilancia semestral mejoraba la supervivencia frente a 12 meses (98). El intervalo no debe alargarse ni acortarse en función de que el paciente sea considerado de bajo o alto riesgo, respectivamente, para el desarrollo de CHC (97).

A pesar de las recomendaciones sobre el cribado se sigue diagnosticando un alto porcentaje, más del 50%, de pacientes fuera de programas de cribado con el consiguiente esperado impacto negativo en la supervivencia (99) (7).

1.7 DIAGNOSTICO DEL CHC

Considerando al CHC como una enfermedad oncológica, la prueba definitiva de su existencia, una vez sospechada, debería ser mediante el análisis histopatológico de la misma. Pero la naturaleza específica del CHC, su patrón de crecimiento sobre el hígado cirrótico y las características típicas que presenta en las diferentes pruebas de imagen hace que en la actualidad se pueda diagnosticar prescindiendo de la biopsia.

En un hígado cirrótico, la detección de un nódulo mediante ecografía es un indicador de probable CHC, con un riesgo más elevado si dicho nódulo excede los 10 mm de diámetro (100). Una vez detectado el nódulo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

sospechoso, mayor de 10 mm, debe utilizarse otra técnica de imagen dinámica (TAC o RMN) para valorar la presencia de características típicas que permiten el diagnóstico de CHC con gran exactitud.

El parénquima hepático posee una vascularización mixta (30% arterial y 70% portal) a diferencia del CHC que presenta una vascularización predominantemente arterial. En las técnicas de imagen dinámicas se utiliza contraste endovenoso para valorar imágenes en distintos momentos (fases) en los que existe mayor concentración de contraste: arterial, venosa precoz o portal y venosa tardía, y se valora el comportamiento. En las lesiones sospechosas de CHC se observa un comportamiento típico consistente en una captación intensa del contraste en fase arterial seguida de una desaparición del contraste en la fase venosa portal o tardía (fenómeno del lavado o "washout") (101).

Este comportamiento típico ha demostrado tener sensibilidad y especificidad del 90% y 95%, respectivamente, cuando se han comparado con el examen anatomopatológico de las piezas de explantes y de resección quirúrgica. Se han demostrado valores predictivos positivos cercanos al 100% (102). Se han valorado otras características valoradas por RMN, pero sin poder demostrar relación directa que supere o iguale a las descritas previamente (103).

Cualquiera de las dos técnicas, TAC o RMN es útil además para valorar correctamente la extensión de la enfermedad. Otra técnica de imagen que se puede utilizar para valorar las lesiones sospechosas de CHC es la ecografía

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

con contraste. Esta técnica ofrece una imagen en tiempo real de la lesión que además permite caracterizar la lesión mediante aplicación de contraste con microburbujas en todas las fases vasculares, permitiendo la detección de la neovascularización arterial asociada a la transformación maligna. Su uso para caracterizar lesiones nodulares en la cirrosis hepática se ha generalizado en los últimos años como método de imagen dinámico porque las lesiones ofrecen un realce similar al TAC y RMN. Sin embargo, no es capaz de distinguir entre CHC y colangiocarcinoma por lo que se precisa con los contrastes actuales de la realización de otra prueba dinámica para establecer el diagnóstico (104) (105).

Los criterios de diagnóstico no invasivo sólo han sido ampliamente validados en paciente con hepatopatía crónica en estudios prospectivos (100) (106) (107) (108). En los casos de sospecha de CHC en pacientes sin cirrosis hepática y/o infección crónica por VHB se precisa de la realización de biopsia hepática dirigida a la lesión para realizar el diagnóstico.

En los pacientes en los que se detecte una lesión sospechosa, pero el patrón vascular observado no sea típico o el nódulo no muestre captación de contraste debe optarse por la realización de una biopsia. La realización de una biopsia de un nódulo hepático sobre un hígado cirrótico no es siempre posible debido a la presencia de ascitis, alteraciones severas de la coagulación y a su localización en el hígado. Además, se han observado tasas de falsos negativos de la biopsia hepática hasta en un 30%. Ello puede estar en relación a un error de muestreo y a la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre nódulos displásicos y CHC en estadios muy iniciales a partir del escaso

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

material obtenido a través de una punción percutánea, lo que obliga a no descartar el diagnóstico de CHC si el resultado es negativo (1). Por último, se ha sugerido que existe un riesgo de diseminación local (*seeding*) tras la realización de biopsias, que aunque inferior al 0,1%, hace que la realización de la biopsia debe valorarse de forma individualizada (109) (110).

El diagnóstico del CHC mediante el empleo de técnicas radiológicas no invasivas fue aceptado por primera vez en la conferencia de la European Association for the Study of the Liver (EASL) en el año 2000, aplicable a pacientes con cirrosis hepática y a tumores mayores de 2 cm que presentaran hipervascularización arterial documentada mediante dos técnicas de imagen (86). Posteriormente en 2005, la AASLD (86) publicó su guía de práctica clínica en la que se establecieron los criterios que se han seguido hasta la actualidad en la estrategia diagnóstica del CHC:

- Los nódulos menores de 1 cm, debido al margen de error diagnóstico que existe, requieren seguimiento mediante ecografía, que debe practicarse cada 3 meses con el fin de detectar crecimiento, sugestivo de proliferación incontrolada y por lo tanto de transformación maligna. Si tras 2 años no se detecta crecimiento se debe volver a la pauta de cribado habitual establecida cada 6 meses. La ausencia de crecimiento durante un tiempo de seguimiento de 1-2 años implica una baja probabilidad de CHC, mientras que el aumento de tamaño durante este periodo de seguimiento sugiere malignidad y obliga a profundizar en el estudio.
- Se acepta el diagnóstico de CHC en nódulos de entre 1 y 2 cm

30

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

mediante dos métodos de imagen (TAC y RMN) siempre que exista un patrón vascular típico; es decir, hipervascularización arterial con lavado.

- Para nódulos mayores de 2 cm se acepta el diagnóstico con un solo método de imagen dinámico o una AFP mayor de 200 ng/ml.

El grupo del Hospital Clínic de Barcelona en 2008 realizó un estudio que validó de forma prospectiva las recomendaciones de la AASLD, reclutando pacientes con nódulos de 1-2 cm utilizando ecografía con contraste y RMN. La positividad de las 2 pruebas aportaba un valor predictivo positivo del 100%, con un valor predictivo negativo de tan solo un 42%. De esta manera, si las 2 pruebas eran positivas, en el 100% de los casos se trataba de un CHC, pero si una de las 2 pruebas no era concluyente, la detección de falsos negativos era de un 58%. Si las características en las pruebas de imagen en los dos estudios dinámicos no coinciden, se recomienda la realización de una biopsia. En este estudio fueron necesarias hasta 3 biopsias para llegar a un diagnóstico de certeza (100). En los estudios que han validado estos algoritmos se han utilizado la ecografía con contraste, la TC y la RMN.

La última actualización de las guías de práctica clínica de la AASLD realizada en 2017 establece que ante una lesión sospechosa de CHC sobre un hígado cirrótico se puede realizar TAC multifase o RMN con contraste para el diagnóstico de CHC siempre que presente patrón de comportamiento típico CHC (hipervascularidad en la fase arterial con lavado en las fases venosa portal o tardía) (111). La guía de la EASL 2012 enfatiza también el uso de una prueba dinámica para lesiones mayores de 1 cm, aunque recomienda un enfoque más conservador, con el uso de 2 técnicas de imagen en contextos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

subóptimos (9). Las guías españolas recientemente actualizadas concuerdan con las anteriores (70).

Los nódulos detectados que sean menores de 10 mm tienen un riesgo menor de CHC y debido a que es difícil de caracterizar con las técnicas de imagen disponible, se recomienda seguimiento estrecho cada 3-4 meses con ecografía. Según el patrón de crecimiento estará indicada la realización de pruebas de imagen dinámicas o volver al cribado semestral (100).

El CHC hipovascular es una lesión que realza menos que el tejido hepático circundante tanto en la fase arterial como en fase venosa y representa un reto diagnóstico cuando es de pequeño tamaño (menor de 2 cm). En algunos estudios se ha detectado hasta en el 10% de los CHC. Este comportamiento se debe a que esta lesión tiene un flujo doble, arterial y venoso portal; a medida que el tumor crece, el flujo se arterializa y la lesión adopta las características radiológicas típicas del CHC. Histológicamente se caracteriza por presentar arterias no acompañadas de un conducto biliar y un flujo portal reducido (112).

El CHC de gran tamaño también puede ser hipovascular y puede requerir de la histología para alcanzar el diagnóstico, aunque suele ser suficiente con técnicas de imagen. Asimismo, los nódulos displásicos se pueden comportar como lesiones no hipervasculares, siendo necesaria una biopsia para distinguir estos nódulos del CHC.

En 2011, el American College of Radiology ha propuesto un sistema para la estandarización de la realización, recogida de datos e interpretación de las pruebas dinámicas, el Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

(113). En el mismo se establecen 6 grandes categorías:

- LR-1: definitivamente benigno
- LR-2: probablemente benigno
- LR-3: probabilidad intermedia para CHC
- LR-4: probable CHC
- LR-5: definitivamente CHC
- OM: otras neoplasias diferentes a CHC

En un estudio de validación se ha observado que el 69% de las lesiones LR-3 fueron finalmente CHC y que las características de LR-4 y LR-5 eran eficaces para establecer el diagnóstico de CHC (114). Recientemente se ha publicado en un estudio de validación, que el valor predictivo negativo de LR-1 fue del 100%, y que LR-5 tenía una alta especificidad para CHC (115). Sin embargo, una proporción relevante de lesiones categorizadas como categoría LR-2, eran CHC u otros tumores malignos por lo que su aplicabilidad resulta controvertida (114).

LA AFP continúa siendo el único marcador serológico utilizado en el diagnóstico, a pesar de que su sensibilidad oscila entre el 17,1% y el 65% y su especificidad entre el 80 y el 99,4%. Esta amplia variabilidad en el rendimiento diagnóstico de la AFP se debe a los diferentes puntos de corte utilizados en los estudios. La AFP parece ser fiable con valores por encima de 400 ng/ml, pero desafortunadamente el porcentaje de pacientes con estos valores es muy bajo.

33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

Esto representa la limitación más importante de este marcador en el diagnóstico del CHC (116).

Además, la AFP también puede estar elevada en el colangiocarcinoma intrahepático y en metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal (117). Es importante señalar que es de vital importancia poder distinguir entre ellos, dadas las diferencias en cuanto a tratamiento y pronóstico.

En la actualidad se dispone de diferentes técnicas de biología molecular capaces de detectar vías moleculares específicas del CHC y técnicas de inmunohistoquímica como el glypican 3, heat-shock protein 70 y glutamina syntetase que se ha validado en muestras de biopsias percutáneas. Sin embargo, no se sabe cual es su utilidad real en el diagnóstico precoz del CHC dada la fiabilidad diagnóstica que aporta el diagnóstico no invasivo mediante pruebas de imagen (118).

En el manejo de las enfermedades neoplásicas la evaluación de la extensión es el paso inmediato a la confirmación tumoral y el CHC no es la excepción. Las pruebas de imagen, TAC y RMN, necesarias para el diagnóstico de lesiones sospechosas sobre hígado cirrótico sirven también para llevar a cabo este objetivo.

Las formas clásicas de diseminación del CHC son la invasión tumoral y el desarrollo de metástasis a distancia. La invasión tumoral vascular suele presentarse en forma de trombosis portal que generalmente muestra hipervascularización arterial del trombo tumoral en la TAC, RMN y/o ecografía con contraste. Habitualmente resulta fácil diferenciar la trombosis portal tumoral

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

de la trombosis benigna y de la cavernomatosis portal; no obstante, en casos dudosos se puede realizar una punción biopsia con aguja fina del trombo (119) (120).

La diseminación extrahepática del CHC es poco frecuente en estadios iniciales e incluso en estadios avanzados, pero siempre se debe descartar mediante TAC de tórax-abdomen, especialmente a nivel suprarrenal. Las metástasis óseas suelen ser sintomáticas y ante presencia de clínica deben ser descartadas mediante gammagrafía ósea. Las metástasis cerebrales son muy raras.

1.8 ESTADIAJE Y CLASIFICACIONES

En las enfermedades neoplásicas por tumores sólidos el pronóstico lo suele marcar el estadio tumoral, sin embargo, como ya se ha descrito, el CHC es una enfermedad que se desarrolla en pacientes con cirrosis hepática hasta en el 80% de los casos, con lo cual su pronóstico estará supeditado también al pronóstico de la enfermedad hepática subyacente ya que esta limita las posibilidades terapéuticas.

Una vez diagnosticado el CHC y establecida su extensión, es imperativo realizar una valoración pronóstica de cara a indicar la mejor opción terapéutica disponible para poderle ofertar al paciente y a sus familiares datos de supervivencia y evaluar los resultados terapéuticos.

La presencia de síntomas secundarios a la enfermedad oncológica ha sido relacionada con la supervivencia y la aplicabilidad de los tratamientos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

disponibles. Estos síntomas son evaluados mediante escalas de valoración objetivas como el ECOG performance status o el índice de Karnofky (**Figura 1**), que han sido ampliamente validadas ([121](#)) ([122](#)).

ECOG 0	Paciente totalmente asintomático. Trabajo y actividades normales
ECOG 1	Paciente con síntomas. Trabajo y actividades normales
ECOG 2	Paciente con síntomas. Necesita ayuda para realizar esfuerzos pesados. Encamado menos del 50% del día
ECOG 3	Paciente con síntomas. Necesita ayuda para el cuidado personal. Encamado más del 50% del día
ECOG 4	Encamado todo el día. Incapaz de realizar actividades de autocuidado
ECOG 5	Paciente moribundo o que morirá en horas

FIGURA 1. Escala de estado general (performance status) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ([123](#)).

Según los datos existentes, los principales factores pronósticos clínicos en los pacientes con CHC están relacionados con el estado del tumor (número y el tamaño de los nódulos, la presencia de invasión vascular y la extensión extrahepática), la función hepática (definida por la clase de Child–Pugh, los niveles séricos de bilirrubina, protrombina y albúmina, así como la presencia de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal) y el estado de salud general (definido por la clasificación ECOG y la presencia de síntomas relacionados con el tumor) .

Se han diseñado diferentes sistemas de clasificación del CHC pero no todas incluyen variables pronósticas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1072388	Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

El sistema TNM en su séptima edición no utiliza datos del estado de la enfermedad hepática ni del estado de salud del paciente. Además, precisa diagnóstico anatomopatológico y puesto que actualmente no se precisa para el diagnóstico hace que no sea práctico (124).

El sistema Okuda, descrito en 1985, fue el primero en ser utilizado pero únicamente evalúa parámetros sobre función hepática (125).

El grupo Italiano para el estudio del CHC, ha promovido un sistema que han denominado CLIP, y que se ha validado externamente. Este sistema establece una puntuación de 0 a 6 integrando cuatro variables: estadio Child-Pugh, nivel de AFP preoperatoria, situación del tumor y existencia de trombosis portal. Se ha demostrado que existe una buena correlación de este sistema con la evolución a largo plazo (126).

En un estudio de la Universidad de Toronto se comprobó que el CLIP se adapta mejor que la clasificación de Okuda, con una supervivencia a 5 años del 67% para los pacientes con estadio CLIP 0 frente a un 35 % para los pacientes Okuda I y que la clasificación de Okuda fallaba en detectar los pacientes de muy mal pronóstico, que sí los detectaba la clasificación Italiana (CLIP > 4) (127).

El grupo Japonés para el estudio del CHC proponen un sistema (JIS) que integra la clasificación de Child-Pugh (A, puntuación 0; B, puntuación 1; C, puntuación 2) y la modificación japonesa de la clasificación TNM (estadio I, puntuación 0; estadio II, puntuación 1; estadio III, puntuación 2; estadio IV, puntuación 3), considerando que tiene más capacidad de estratificación que el sistema CLIP y que se ajusta mejor con la evolución a largo plazo (128) (126).

37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

La Universidad de Hong Kong ha diseñado un nuevo sistema de clasificación denominado CUPI (Chinese University Prognostic Index) añadiendo al sistema TNM variables como la bilirrubina total, ascitis, cifras de fosfatasa alcalina, de AFP y enfermedad asintomática al diagnóstico, que consideran que es más discriminante que los sistemas TNM y CLIP adecuándose mejor a la evolución a largo plazo, aunque necesita validarse con estudios posteriores (129).

En 1999, el grupo del Hospital Clínic de Barcelona publicó un sistema de clasificación, Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC), que incluye variables pronósticas principalmente relacionadas con el estado del tumor, la función hepática y el estado de salud del paciente (Performance estatus) con variables dependientes del tratamiento obtenidas de estudios de cohorte y ensayos aleatorizados. Además, como novedad frente a otras clasificaciones propuestas hasta la fecha, permiten la asignación del tratamiento siguiendo un algoritmo y asigna un pronóstico según estadio (Figura 2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

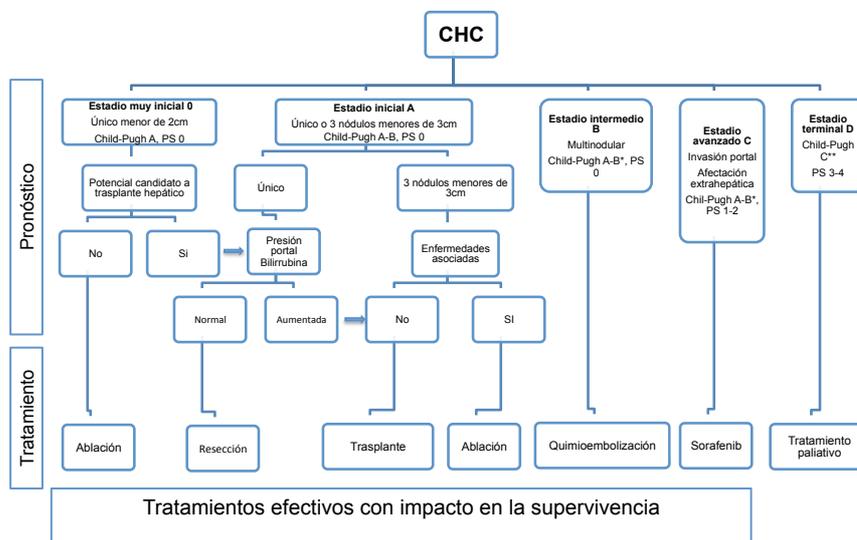


FIGURA 2. Sistema de estadificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC).

CHC: carcinoma hepatocelular; PS: performance status. Adaptado de Forner et al. (70).

*La clasificación Child-Pugh no identifica a todos los pacientes con disfunción hepática grave que precisan considerar la opción de trasplante hepático.

** Pacientes con cirrosis en estadio terminal debido a disfunción hepática grave (Child-Pugh C o estadios más iniciales con episodios de descompensación predictores de mal pronóstico, puntuación MELD elevada) deben consideras para trasplante hepático.

La clasificación BCLC fue respaldada por la EASL y posteriormente por las guías de la AASLD, la World Gastroenterology Organisation y la European Society of Medical Oncology (78) (9) (130) (131). En España, ha sido adoptada desde sus inicios y refrendada en las actualizaciones de las guías de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1072388		Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38	
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50	
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11	

Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Sociedad Española de Radiología vascular e intervencionista, la Sociedad Española de Oncología Médica, y el consejo de Salud Interterritorial del Ministerio de Sanidad de España (70). Además, ha sido ampliamente validada (132) (129) (12) (133) y ha evolucionado desde sus inicios adaptándose según nuevos conocimientos de esta enfermedad con la incorporación de nuevos estadios tumorales y tratamientos. Su última actualización es del año 2016.

Las puntuaciones de CUPI y CLIP subclasifican en gran parte a los pacientes en estadios avanzados, con un bajo número de pacientes tratados de manera efectiva. Globalmente, son pocos los sistemas o puntuaciones más utilizados que han sido validados externamente (BCLC, CUPI, CLIP y JIS), solamente dos incluyen los tres tipos de variables pronósticas (BCLC, CUPI) y tan solo uno asigna el tratamiento a subclases pronósticas específicas (BCLC).

En un estudio realizado en Singapur, recientemente publicado, se concluye que en la práctica clínica habitual, la BCLC funciona mejor en la población asiática multiétnica en la asignación de tratamiento, así como en la predicción de la supervivencia que la CUPI (134).

1.9 EVALUACION PRONOSTICA Y ALGORITMO TERAPEUTICO DE LA BARCELONA CLINIC LIVER CANCER GROUP

La BCLC divide a los pacientes diagnosticados de CHC en cinco grupos pronósticos diferentes (**Figura 2**):

40

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

- **Estadio 0** (in situ): Incluye pacientes asintomáticos (PS 0), con tumores únicos < 2 cm y con una buena función hepática (Child-Pugh A). Tiene un pronóstico excelente porque no existe invasión vascular ni diseminación. Su probabilidad de supervivencia a los 5 años tras tratamiento mediante cirugía o terapias ablativas puede ser superior al 80%. En este tipo de tumores debido a su pequeño tamaño Se considera como primera opción terapéutica las terapias ablativas por representar menor coste y morbilidad asociada que las terapias quirúrgicas (70). El 5%–10% de los pacientes de países occidentales son diagnosticados en este estadio, mientras que en Japón la cifra es de casi un 30% debido a la aplicación generalizada de los programas de cribado (135). No obstante, partiendo de lo indicado por estudios anatomopatológicos, se han definido dos subclases de tumores: tipo vagamente nodular (tamaño de alrededor de 12 mm sin invasividad local) y tipo manifiestamente nodular (tamaño medio de 16 mm que podría mostrar invasividad local).
- **Estadio A** (estadio inicial): Pacientes asintomáticos con tumor único o un máximo tres nódulos de hasta 3 cm y con buena función hepática (Child-Pugh A o B). En estos pacientes es posible obtener la curación de la enfermedad y la supervivencia esperada a los 5 años puede alcanzar el 75%. Los tratamientos recomendados son: resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático.
- **Estadio B** (estadio intermedio): Pacientes asintomáticos con tumores multinodulares que exceden los límites del estadio A, sin invasión

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

vascular ni extrahepática y con función hepática conservada (Child-Pugh A y B). La supervivencia mediana sin tratamiento es de aproximadamente 16 meses (136). En este estadio, el único tratamiento que ha mostrado aumento de la supervivencia en dos ensayos clínicos (137) (138) y en un meta-análisis de datos acumulados es la quimioembolización (QE), obteniendo una supervivencia mediana superior a 20 meses.

- **Estadio C** (estadio avanzado): Son aquellos pacientes que ya comienzan a presentar síntomas específicos de enfermedad neoplásica y que están afectados de un CHC que presentan invasión vascular y/o extrahepática, pero con función hepática conservada (Child-Pugh A y B). En estos casos, la supervivencia mediana es de 4-8 meses sin tratamiento. Sorafenib ha conseguido cifras de supervivencia en torno a 11 meses en este grupo de pacientes (138) (139).
- **Estadio D** (estadio terminal): Corresponde a pacientes con síntomas invalidantes con disfunción hepática severa (Child-Pugh C o B con descompensaciones asociadas a pésimo pronóstico como ascitis refractaria, encefalopatía hepática recurrente y peritonitis bacteriana espontánea) no candidatos a trasplante hepático. La supervivencia suele ser menor de 3 meses. En este grupo solo se recomienda tratamiento sintomático, paliativo.

Se han descrito algunas limitaciones en el sistema BCLC que pueden generar un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con CHC. Con respecto a la asignación del trasplante hepático, algunos pacientes con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

CHC en estadio A pero con enfermedades asociadas y algunos pacientes en estadio B asintomáticos se beneficiarían de esta técnica, sin embargo, se les priva de esta opción bajo el algoritmo BCLC. Otro ejemplo son los pacientes con deterioro severo de la función hepática, Child-Pugh C, estos se podrían someter a un trasplante hepático con alta probabilidad de resultados exitosos y con un bajo riesgo de recurrencia si están dentro de los criterios de Milán. Sin embargo, el algoritmo BCLC restringe el trasplante hepático a pacientes con CHC en estadio A. En este contexto esas recomendaciones son consideradas por algunos líderes de opinión muy restrictivas (140) (141).

Otra importante limitación es la heterogeneidad del paciente en estadio intermedio (BCLC B), que consiste en pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A) o mala (Child-Pugh B), y limitada (ligeramente por encima de los criterios de Milán) o una carga tumoral extensa (multifocal) (142).

El uso de ciertas técnicas, pendientes de ser validadas, como la trombosis de la vena porta para aumentar el tamaño del hígado remanente antes de hepatectomía, la radioembolización y la posibilidad de realizar trasplantes hepáticos provenientes de donantes vivos precisarán una revisión de las pautas de BCLC (141) (142).

1.10 TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

En el manejo terapéutico del CHC ha existido un cambio sustancial en las últimas décadas, debido al creciente número de CHC diagnosticados en estadios iniciales producto de la implementación de programas de cribado y al

43

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

progreso y perfeccionamiento del arsenal terapéutico.

Como en todas las patologías oncológicas se recomienda el abordaje del paciente en centros hospitalarios de referencia que cuenten con equipos médicos multidisciplinares con experiencia en el manejo del CHC (143). Se recomienda además ceñirse a las guías clínicas actualizadas ajustándolas a la disponibilidad y realidad local.

El algoritmo terapéutico de la BCLC recomienda un tratamiento según estadio, pero en las últimas actualizaciones plantea que en el caso de que un paciente no pueda recibir el tratamiento recomendado debe plantearse la indicación del tratamiento que corresponda a un estadio más avanzado (*stage migration*), aunque el beneficio real de esta estrategia no haya sido adecuadamente evaluado hasta la fecha. Esta estrategia se ha utilizado en el manejo de otras patologías neoplásicas como el cáncer de pulmón, colon y próstata (144) (145) (146) (147) (148).

1.10.1 TERAPIAS ABLATIVAS

Es el tratamiento de elección en pacientes en estadio 0 y de aquellos pacientes en los que la cirugía no es factible y el trasplante hepático está contraindicado por patología asociada (93).

La ablación comprende un conjunto de técnicas que se realizan guiadas por ultrasonografía. La ablación del tumor se consigue mediante la inyección de sustancias químicas, frecuentemente etanol o ácido acético, o mediante modificación de la temperatura intratumoral, principalmente mediante

44

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

radiofrecuencia (RFA), crioablación, microondas o láser. La eficacia de las técnicas de ablación percutánea es menor en lesiones mayores de 3 cm. La inyección de etanol y la RFA son las más utilizadas, y tienen eficacia similar en tratar CHC menores de 2 cm (149), sin embargo según el resultado de diferentes metanálisis, la RFA ofrece mayor beneficio en términos de supervivencia que la inyección de etanol (150) (151). La indicación de la ablación química ha quedado relegada a situaciones específicas por localización o para completar la RFA cuando existe actividad residual mínima.

En lesiones menores de 2 cm las técnicas ablativas presentan una eficacia terapéutica similar a la resección quirúrgica y con tasa de recurrencias cercanas al 40% a los 2 años (152).

La RFA presenta limitaciones técnicas que disminuyen su aplicabilidad como su utilización sobre tumores subcapulares, adyacentes al hilio hepático, al corazón o a la vesícula por el riesgo de complicaciones, o cercanas a vasos sanguíneos por perder eficacia.

1.10.2 RESECCION QUIRURGICA

La resección quirúrgica en pacientes con cirrosis hepática presenta un elevado riesgo operatorio y postoperatorio. La evaluación previa minuciosa de los pacientes por un equipo multidisciplinar, una mejor elección del tipo de resección y de la técnica empleada, así como la mejora en los cuidados postoperatorios han permitido disminuir la morbilidad y la mortalidad operatoria e incrementar la supervivencia libre de enfermedad.

45

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

En pacientes cirróticos, los mejores candidatos para esta técnica son los pacientes asintomáticos, con tumores únicos independientemente de su tamaño, con valores de bilirrubina normales y sin hipertensión portal clínicamente relevante. La presencia de varices esofágicas, ascitis, esplenomegalia y contaje de plaquetas menor de 100.000/mm³ nos ayuda a establecer el diagnóstico de hipertensión portal, pero es la medición del gradiente de presión venoso hepático la forma más precisa de evaluarla, considerándose la ausencia hipertensión portal relevante cuando presenta valores menores de 10 mmHg (153) (154). Se insiste en valorar la presencia de hipertensión portal debido a que se ha comprobado que en caso de presentarla el paciente tiene un riesgo elevado de fallo hepático postoperatorio (155).

Además, es importante valorar la reserva funcional previa a la cirugía. Se emplean estudios volumétricos mediante el empleo de TAC helicoidal que permiten hacer una valoración bastante exacta del volumen hepático y del volumen hepático residual tras la probable resección. Se ha demostrado además que existe una correcta correlación con los niveles de aclaramiento de verde de indocianina, molécula extrínseca que se elimina exclusivamente vía hepática (156) (157). Una retención del contraste a los 15 minutos inferior al 15 % es indicativo de buena función hepática y puede realizarse cualquier tipo de resección; sin embargo, pacientes con retenciones del 20-30 % sólo tolerarían resecciones menores (158). También se puede utilizar la laparoscopia para valorar el grado de cirrosis hepática y la cantidad de parénquima remanente tras una supuesta resección (159). Sin embargo, a pesar de la implementación de estas técnicas es muy difícil garantizar que un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

paciente no va a fallecer por fallo hepático postoperatorio.

Las complicaciones más importantes de esta técnica son la hemorragia intraoperatoria, el desarrollo de insuficiencia hepática y la aparición de ascitis, esta última se produce hasta en el 60% de los casos (160). En pacientes bien seleccionados e intervenidos en centros con experiencia, la mortalidad perioperatoria debe ser inferior a 3% y la supervivencia a los 5 años debe ser del 70% (161).

Otro inconveniente importante de la resección quirúrgica es la alta tasa de recidiva, que puede llegar al 70% a los 5 años. Suele aparecer durante los primeros dos años de seguimiento en forma de enfermedad multifocal, y corresponden a metástasis intrahepáticas no detectadas previamente a la cirugía (161). Los principales factores de riesgo son la presencia de invasión microvascular, presencia de focos vecinos o satelitosis y un bajo grado de diferenciación histológico. Se debe valorar el trasplante hepático en aquellos pacientes en los que el análisis de la pieza resecada muestra invasión microvascular y/o nódulos satélites para evitar la recidiva tumoral (161) (162) (163).

Se han valorado múltiples tratamientos adyuvantes para prevenir la recurrencia posterior a la resección quirúrgica dirigidos a evitar la recidiva por diseminación (QE, lipiodización, radiación intrahepática, agentes sistémicos e inmunoterapia) así como para evitar las recidivas *de novo* (retinoides e interferón), algunos de ellos con resultados alentadores pero que no se han logrado reproducir en estudios posteriores por lo que ha día de hoy no se recomiendan. Igualmente, Sorafenib, que ha demostrado frenar la evolución del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

tumor, ha sido valorado en este contexto presentado resultados negativos (164).

El papel de la ecografía intraoperatoria ha cobrado vital importancia en los últimos años ya que permite detectar nódulos entre 5 y 10 mm, y lograr resecciones anatómicas con margen libre de lesión tumoral aceptable (163) (162). En tumores pequeños, menores de 15mm que no han alcanzado un grado de diseminación significativa, las resecciones segmentarias pueden ser suficientes con menor riesgo de recidiva sin embargo en tumores de mayor tamaño, la posibilidad de que exista invasión vascular es mayor por lo que la resección anatómica puede reducir el riesgo de recidiva impactando así en la supervivencia tras la cirugía (165).

La resección quirúrgica es la primera opción en aquellos tumores que aparecen sobre hígados no cirróticos (110).

1.10.3 TRASPLANTE HEPATICO

El trasplante hepático está indicado en aquellos pacientes asintomáticos, con cirrosis compensada, escasa reserva funcional hepática y/o hipertensión portal significativa en los que no es factible realizar resección quirúrgica y que no tengan ninguna contraindicación para el mismo. Se limita el trasplante a aquellos pacientes con enfermedad definida por los criterios de Milán: tumores únicos menores de 5 cm o un máximo de tres nódulos menores de 3 cm, sin invasión vascular ni extrahepática (140). El uso de estos criterios restrictivos permite obtener tasas de recurrencia del 8-10% y la supervivencia a los 4 años

48

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

del 75% (161).

Esta alta tasa de superveniencia esperada tras el trasplante se ve claramente afectada por la limitación en su aplicabilidad. Este hecho se basa fundamentalmente en la disposición de la técnica y el aumento significativo del tiempo en lista de espera condicionando por un aumento de la demanda del trasplante. La caída en la lista de espera, por progresión tumoral o fallecimiento, es cercana al 20% si se prolonga la misma a 12 meses (166).

Se han sugerido diversas estrategias para tratar de disminuir esta tasa de caída de la lista de espera:

- Aumentar el número de donantes, mediante la aceptación de donantes de alto riesgo (donantes añosos, hígados esteatóticos o de corazón parado), uso de trasplante dominó o split, o por último, el trasplante hepático de donante vivo (167) (168).
- Utilizar un sistema de priorización que permitiera trasplantar antes a aquellos pacientes con alta probabilidad de progresión durante el tiempo en lista. Se ha utilizado el asignar puntos adicionales al MELD si el paciente desarrolla CHC pero los resultados no han sido satisfactorios (169).
- Realización de tratamiento locorregional en lista de espera, particularmente mediante ablación percutánea, que ha demostrado ser coste-efectiva cuando el tiempo en lista de espera supera los 6 meses(170). Se ha demostrado en algunas series cortas, que pacientes que excedan los criterios de Milán y

49

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

que son sometidos a tratamiento locorregional con buena respuesta y luego son trasplantados (*downstaging*) presentan una excelente evolución (171) (172). Pero el número de pacientes es bajo, las técnicas aplicadas son diferentes, los criterios radiológicos han sido heterogéneos y la definición de *downstaging* no ha sido homogénea, con lo cual no se pueden sacar conclusiones que generen conductas terapéuticas al respecto en la actualidad. Sin embargo datos recientes apuntan que el uso de tratamiento puente en pacientes que cumplen con criterios de Milán no mejora la supervivencia después del trasplante hepático ni la recurrencia de CHC en la mayoría de los pacientes que no logran la respuesta completa tras el tratamiento puente (173).

1.10.4 QUIMIOEMBOLIZACION

La QE está indicado en pacientes que exceden los límites del estadio A, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática conservada y asintomáticos (78). En este perfil de pacientes, que pertenece al estadio B de la BLCL, la QE es el único tratamiento que ha mostrado aumento de la supervivencia en dos ensayos clínicos (137) (138) y en un meta-análisis de datos acumulados (174), obteniendo una supervivencia mediana superior a 20 meses. También está indicado como terapia antitumoral en el periodo de espera previo al trasplante hepático, especialmente cuando la demora supera los 6 meses, con el objetivo de impedir que el tumor pueda progresar hasta el

50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

punto de que se sobrepasen los criterios de trasplante o incluso se produzca el fallecimiento del paciente(175).

En condiciones normales, el sistema portal es responsable de la mayoría del aporte sanguíneo hepático (entre el 75 y el 85%) mientras que la arteria hepática tan solo proporciona entre el 20 y el 25%. Este balance se altera durante la carcinogénesis, en la que se produce una paulatina sustitución del aporte sanguíneo portal por flujo arterial que alcanza el 90-100% del flujo sanguíneo del CHC (176) (177).

La QE consiste en: la cateterización selectiva de la arteria hepática de forma que el hígado no tumoral no se afecte por la terapia, la identificación de la rama arterial que vasculariza el CHC, la inyección en la misma de un agente quimioterápico vehiculizado con lipiodol y la posterior oclusión del flujo arterial con diferentes sustancias embolizantes (178).

Al liberar en el tumor una dosis altamente concentrada de un agente quimioterápico se consigue una concentración intratumoral del quimioterápico entre 10 y 100 veces más alta que si se administrara de forma sistémica y se induce necrosis tumoral preservando tanto parénquima hepático sano como sea posible, con el objetivo de minimizar la toxicidad sistémica y prolongar la supervivencia del paciente (179).

Se han utilizado diferentes agentes citostáticos, como mitomicina, mitoxandrona, SMANC (fármaco macromolecular conjugado de neocarcinostatina y ácido estireno-comaleico), siendo los más utilizados adriamicina y cisplatino (174).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

La embolización reduce el flujo arterial intratumoral lo que prolonga el tiempo de contacto del citostático con las células tumorales. Esta puede realizarse con diferentes agentes como: esponja de gelatina, bobinas de acero (180), microesferas de almidón degradables (181), coágulos de sangre autóloga o (182), partículas de alcohol de polivinilo (183), esferas liberadoras de fármacos(184) y emboesferas (185). Las partículas de esponja de gelatina son las más utilizadas, provocando una oclusión temporal, ya que a las 2 semanas se produce la recanalización arterial (180).

En los últimos años ha habido grandes avances en el campo de la QE. El más destacable es la aparición de las *drug eluting beads*, que permiten una embolización homogénea y calibrada junto con una liberación intratumoral retardada y selectiva del agente quimioterápico (184). Estudios recientes demuestran que esta técnica, en la que se usan partículas de 40µm es un tratamiento eficaz para el tratamiento del CHC estadio A y B con un buen perfil de seguridad y buenos resultados en términos de tasa de respuesta objetiva y necrosis (186).

La QE debe repetirse en varias sesiones debido a su efecto isquémico transitorio. Esto se puede hacer a demanda, es decir, en función de que exista tumor viable, o a intervalo de tiempo determinado previamente. La estrategia óptima no ha sido establecida (178). Para su aplicación se requiere que el paciente se mantenga asintomático, con una función hepática preservada (Child-Pugh A), el tumor sea grande (≥5 centímetros) o multifocal, que el sistema venoso portal esté permeable y que no exista diseminación extrahepática (138).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

El efecto secundario más frecuente de la QE es el síndrome postembolización que ocurre en más del 50% de los casos y consiste en la aparición de fiebre, íleo paralítico, dolor abdominal y elevación de las transaminasas. Habitualmente es autolimitado, dura 24-48 horas y generalmente solo requiere tratamiento sintomático (137). También pueden aparecer efectos adversos relacionados con la quimioterapia como náuseas, vómitos, alopecia, insuficiencia renal o aplasia medular. En menos del 10% de los pacientes aparece una descompensación de la hepatopatía que se manifiesta con ictericia, ascitis o hemorragia digestiva (187).

La mortalidad relacionada con la QE es menor al 10% (188), y se relacionan con el desarrollo de insuficiencia hepática aguda (la más frecuente), insuficiencia renal aguda, hemorragia digestiva alta, ruptura tumoral y sepsis (189).

La QE está contraindicada de forma absoluta en sujetos con alteración del flujo portal (trombosis portal completa o flujo hepatógeno), alteraciones significativas de la coagulación, insuficiencia renal o cirrosis hepática en estadios B avanzado y C de Child-Pugh. Entre las contraindicaciones relativas se encuentran un tamaño tumoral por encima de 10 cm, varices esofagogástricas no tratadas con alto riesgo de sangrado, obstrucción biliar y comorbilidades de otros órganos no controladas (190).

La respuesta al tratamiento se debe evaluar mediante TAC o RM tras un mes de la sesión de QE, en este se valoran las áreas de necrosis intratumoral inducidas por la terapia y la reducción de tumor viable (86). Se han descrito diferentes criterios de respuesta pero los más utilizados son los de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

Organización Mundial de la Salud. Se consiguen respuestas radiológicas en más de la mitad de los casos, la respuesta tumoral parcial se alcanza en el 17 a 61% de los casos tratados pero la respuesta completa mantenida es rara y solo se consigue en torno al 0 a 4,8% (171). Este es su principal inconveniente, la mayoría de los pacientes van a experimentar progresión de su enfermedad aunque hayan conseguido respuesta inicial.

1.10.5 RADIOEMBOLIZACION

La radioembolización se basa en la administración intraarterial de isótopos radiactivos. Se han utilizados varios isotopos pero el más estudiado ha sido el Yttrium-90 el cual tiene un rango corto de actividad. Se administra mediante microesferas de resina o vidrio. Se han realizado estudios prospectivos incluyendo paciente de diferentes estadios con resultados muy positivos en términos de respuesta radiológica, supervivencia, tolerabilidad y seguridad pero no se han publicado resultados de estudios comparativos con las técnicas consideradas como estándar en el abordaje terapéutico por lo que las guías de práctica clínica actual solo los recomiendan en el contexto de ensayos clínicos (191) (192, 193) (194).

1.10.6 TERAPIAS SISTEMICAS

Se han evaluado múltiples agentes y pautas de quimioterapia sistémica, pero ninguna pauta ha demostrado prolongar la supervivencia en diferentes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

estadio (195) (196) (197) (136). Estos resultados se han relacionado con al aumento de la expresión de proteína 1 de resistencia a multidrogas (MDR1) o a una pobre liberación de los fármacos debido a la disfunción hepática.

La terapia convencional con finalidad citotóxica como la doxorubicina y el oxiplatino no ha demostrado beneficios en la supervivencia, también se ha probado tamoxifeno, megestrol, octreotide y derivados antiandrogénicos y seocalcitol con pobres resultados e importantes efectos secundarios (198) (199) (200) (136).

Un gran avance en los últimos 3 años en el tratamiento del CHC ha sido el desarrollo de terapias moleculares sistémicas que bloquean diferentes vías de señalización asociadas a la hepatocarcinogénesis como: los receptores tirosin-cinasa, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés: epitelial grown factor receptor), receptores RAS/MAPKs, compuestos por la proteína G monomérica RAS y la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), la ruta de señalización Pi3k/akt/mtor, de la fosfatidilinositol 3 cinasa mediante la ruta m-TOR (del inglés, Mamalian Target or Rapamycin), inhibidores de la amilogénesis, potenciadores de la apoptosis e inhibidores de la telomerasa (201). Se han desarrollado diferentes fármacos que luego se han probado y los resultados casi siempre han sido negativos o muy pobres. Algunos de ellos evaluados en ensayos en fase 3 en solitario (sunitinib, linifanib, brivanib) (202) (203) (204), en segunda línea (everolimus, brivanib, ramiciumab) (205) (206) o asociado a Sorafenib (erlotinib) (203).

De todos estos agentes actualmente en evaluación, el único que ha demostrado hasta la fecha eficacia en términos de supervivencia es sorafenib,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

un inhibidor multiquinasa con acción antiproliferativa y antiangiogénica con disponibilidad por vía oral. Además ha demostrado que las terapias moleculares son útiles en el tratamiento del CHC y abre el camino para evaluar el bloqueo de múltiples vías de señalización. Asimismo, el beneficio en cuanto a supervivencia es superponible al que se obtiene mediante otro tipo de tratamientos moleculares en pacientes con cáncer de mama (207), pulmón (208), colon o cabeza y cuello (209) (210).

1.10.7 SORAFENIB

El Sorafenib es el tratamiento sistémico estándar para en tratamiento del CHC en pacientes con función hepática preservada y con tumores considerados avanzados (Estadio C de la BCLC) o en aquellos en los que los tumores progresan tras recibir tratamientos locorregionales (9).

Es un fármaco inhibidor multicinasa con buena biodisponibilidad, que actúa bloqueando la vía Raf/MEK/ERK, la cascada de señalización del protooncogén serina/treonina-protein cinasa RAF que una vez fosforilado activa la tirosina treonina cinasa MEK, que a su vez fosforila las proteínas ERK (Extracelular Signal Regulated Protein Kinases); también actúa a través de la inhibición de la cinasa serina-treonina Raf-1 (del inglés, Murine leukemia viral oncogene homolog-1) y diferentes tirosincinasas (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas). Estudios preclínicos muestran que la acción cinasa Raf-1 es esencial en la proliferación angiogénica tumoral del CHC (75). Sus principales

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

acciones son reducir la angiogénesis y enlentecer la proliferación celular (211).

El estudio SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) es el ensayo clínico que ha aportado la evidencia fundamental para el uso de Sorafenib en el estadio avanzado del CHC. Es un ensayo realizado en Europa y América que incluyó un total de 602 pacientes con CHC avanzado y con una función hepática preservada, que fueron aleatorizados para recibir placebo o Sorafenib en dosis de 400 mg cada 12 horas, hasta evidenciar progresión radiológica y sintomática o aparición de efectos adversos graves. La mayoría de los pacientes (97%) presentaban un estadio A de Child-Pugh y buen estado general (performance status de 0 ó 1). La supervivencia fue significativamente mayor en el grupo Sorafenib (10.7 meses frente a 7.9 meses en el grupo placebo) al igual que el tiempo de progresión radiológica (Sorafenib 5.5 meses frente a 2.8 meses en el grupo placebo). Los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea, pérdida de peso y síndrome mano-pie. Además se observó que estos pacientes tuvieron un riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal, cardiopatía isquémica e hipertensión. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron aumento de lipasa y amilasa así como hipofosfatemia de significado incierto. En la mayoría de casos los efectos secundarios fueron leves y de fácil control y en el 90% de los casos se pudo mantener el tratamiento (211). Estos resultados se confirmaron en otro ensayo clínico realizado en sudeste Asiático (Estudio Asia-Pacífico), en pacientes con CHC avanzado con la diferencia que la causa más frecuente de cirrosis fue el VHB (139).

Actualmente existen datos limitados en cuanto al uso de Sorafenib en cirrosis estadio B de Child-Pugh y su efecto sobre la supervivencia, ya que el

57

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

posible impacto sobre la progresión tumoral puede no modificar la supervivencia cuando existe un deterioro importante de la función hepática (212) (213).

Las nuevas estrategias terapéuticas del CHC incluyen la combinación de Sorafenib con tratamientos locorregionales y con otras terapias sistémicas dirigidas. Estudios preliminares indican que la combinación de QE y Sorafenib, es segura y puede ofrecer beneficios en la supervivencia, aunque se necesitan estudios aleatorizados bien diseñados para poder ser indicados en la práctica clínica.

1.10.8 REGORAFENIB

Regorafenib es un nuevo estándar de atención para el tratamiento de segunda línea de CHC, este hecho ha sido avalado por la reciente aprobación en abril de este año por la FDA par su uso en los Estados Unidos en pacientes con CHC avanzado quienes han recibido tratamiento previo con Sorafenib.

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea varias proteínquinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR). En un estudio multicéntrico, internacional, randomizado, controlado con placebo (RESORCE III) en el que se incluyeron pacientes con CHC estadio B y C de la BCLC, Child-Pugh A con buen estado general y que habían comenzado tratamiento con Sorafenib a dosis habitual por lo menos 28 días, pero lo han descontinuado solo por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

presentar criterios de progresión radiológica y se aleatorizaron a recibir placebo o Regorafenib 160mg oral en ciclos de 21 días con 7 días de descanso. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión tumoral o fallecimiento. El objetivo principal del estudio fue valorar la supervivencia. Se incluyeron 573 pacientes, después de 7 meses de seguimiento, la mediana de supervivencia fue de 10,6 meses en el brazo regorafenib versus 7,8 meses en el grupo placebo, con una razón de riesgo (HR) de 0,63 (IC del 95%: 0,50-0,79), $p < 0,0001$. Regorafenib fue superior al placebo en todos los puntos finales de eficacia. Los subgrupos predefinidos y los análisis exploratorios confirmaron la superioridad del regorafenib en comparación con el placebo (214). La eficacia de regorafenib se confirmó independientemente del patrón de progresión de sorafenib previo (215). Otros datos exploratorios sugirieron que el tratamiento con la secuencia de sorafenib seguida de regorafenib puede dar como resultado una supervivencia media sin precedentes de 26 meses (216).

Para el CHC avanzado, no reseccable, los resultados del estudio RESORCE establecen un nuevo paradigma de tratamiento consistente en el uso secuencial de sorafenib y regorafenib, sin embargo parece no ser una estrategia coste efectiva con un impacto modesto en la calidad de vida (217).

1.10.9 OTRAS TERAPIAS EN ESTUDIO

En la actualidad existen diversos estudios en marcha con fármacos que a primera vista parecen ser prometedores como: levantinib, cabozantinib y tivantinib.

59

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

1.10.10 APLICABILIDAD DE LA BCLC

En la mayoría de la guías de práctica clínica actual para el diagnóstico y tratamiento del CHC se recomienda el sistema de estadificación BCLC ya que predice de manera fiable el pronóstico y recomienda el mejor tratamiento basado en la evidencia científica disponible ([9](#), [70](#)) ([111](#)).

La BCLC incluye variables pronósticas principalmente relacionadas con el estado del tumor, la función hepática y el estado de salud del paciente (Performance estatus). Todas estas variables permiten la asignación del tratamiento siguiendo un algoritmo. Sin embargo, las opciones de tratamiento de primera línea no siempre se aplican en la práctica clínica habitual por diversas razones, incluidas las características del paciente, los factores dependientes del tumor o los recursos médicos disponibles.

De hecho, las guías de práctica clínica actuales especifican que tales recomendaciones deben adaptarse cuando se trata de escenarios locales subóptimos. Las tasas de no aplicación varían de 10 a 75% dependiendo del tipo de tratamiento recomendado ([218](#)) ([219](#)). En un estudio realizado en Brasil en pacientes con CHC secundarios a EHNA (n=42 pacientes) se observó que el 83% recibieron tratamiento acorde con BCLC, ubicando en el estadio A la mayor proporción de pacientes que no recibieron el tratamiento recomendado ([220](#)).

El impacto resultante sobre la supervivencia no se ha abordado específicamente, salvo en un estudio Rumano, en el que se observan tasas de no aplicabilidad de la estrategia terapéutica propuesta por BCLC del 42%, En

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 10/09/2017 12:28:38

ENRIQUE QUINTERO CARRION
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

12/09/2017 13:48:50

MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

12/09/2017 14:37:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

04/10/2017 15:49:11

este estudio se analiza la supervivencia observando que los pacientes que reciben tratamiento indicado para estadios previos presentaban supervivencias mayores que los que recibieron tratamiento según BCLC y viceversa. Sin embargo, este estudio tiene una limitación importante que radica en el hecho de ser unicéntrico, no disponibilidad de trasplante hepático y tasa de QE elevada (221), lo cual lo hace que los resultados no sean extrapolables a nuestro entorno sanitario.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

2. JUSTIFICACION

El CHC es la causa más común de neoplasia primaria del hígado. Representa la quinta causa de cáncer en varones y la novena en mujeres, además es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo generando así un importante problema de salud pública (2) (165) (1).

En la actualidad existen múltiples tratamientos que logran prolongar la supervivencia de estos pacientes llegando incluso a ser curativos en estadios precoces como las terapias ablativas, cirugía y trasplante hepático.

Existen muchos sistemas de estadificación del CHC. La clasificación BCLC propuesta por grupo de trabajo de la Unidad de Hepatología del Hospital Clinic de Barcelona en 1999 y que ha sido ampliamente validada y actualizada, destaca por ser la más usada en el hemisferio occidental ya que está incluida en las guías de práctica clínica las principales asociaciones internacionales (9, 70) (111).

El sistema BCLC tiene en cuenta no solo las características del tumor (tamaño y número de nódulos) y función hepática del paciente, sino que también toma en consideración el estado clínico del paciente (Performance Status) estableciendo así algoritmos de tratamiento según la evidencia científica disponible, además logra asignar porcentajes de supervivencia según la aplicación de dichos tratamientos.

En la práctica clínica habitual son varios los factores que pueden limitar la aplicabilidad del tratamiento propuesto por la BCLC: dependientes del paciente, de las características del tumor o de la disponibilidad de los recursos

62

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

terapéuticos en el centro tratante sin que en la actualidad se hallen adecuadamente caracterizados y se desconozca su impacto en la supervivencia de estos pacientes.

La presente tesis doctoral pretende evaluar las razones de la divergencia de la propuesta de clasificación de BCLC y resultado de los pacientes con CHC que no reciben tratamiento de primera línea recomendado por BCLC, en términos de supervivencia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

3. HIPOTESIS

El sistema de estadificación BCLC, que toma en cuenta no solo las características del tumor sino la función hepática y el estado clínico del paciente, recomienda a los pacientes con diagnóstico de CHC tratamientos específicos según estadio. Los pacientes que son sometidos a tratamientos diferentes a los recomendados como primera línea por BCLC, verán afectada la supervivencia esperada según el estadio inicial asignado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

4. OBJETIVOS

PRINCIPALES

- **Evaluar la aplicabilidad** de las recomendaciones terapéuticas de primera línea propuestas según el algoritmo de la BCLC en la práctica clínica habitual y analizar las variables de las que depende.
- **Investigar el impacto en la supervivencia** en los pacientes con CHC en los que no se aplicó el tratamiento de primera línea recomendado por BCLC.

SECUNDARIOS

- Analizar las características clínicas de los pacientes según el hospital de procedencia y establecer si existen diferencias entre dichos centros.
- Analizar las características clínicas de los pacientes según la aplicación o no aplicación de la estrategia terapéutica de la BCLC.
- Valorar las razones de la no aplicación de las recomendaciones de la BCLC.
- Analizar si las variables demográficas y clínicas se asocian de forma independiente a la supervivencia entre los pacientes en los que se aplica o no la estrategia terapéutica de la BCLC.
- Analizar la supervivencia en función de los estadios de la clasificación BCLC.
- Analizar la supervivencia en función de la aplicación de QE en pacientes

65

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

en estadio A de la BCLC y compararla con la supervivencia obtenida por los pacientes a quienes se aplicó el tratamiento de primera línea recomendado por la BCLC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

5. MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio de cohorte histórica, multicéntrico en el que se incluyeron pacientes consecutivos diagnosticados CHC pertenecientes a las consultas monográficas de CHC de los centros hospitalarios involucrados: Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHP), Hospital Universitario de Canarias (HUC) y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) desde enero de 2008 hasta agosto de 2012, realizando seguimiento hasta abril de 2014.

5.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- CHC diagnosticado según los criterios de la BCLC desde el 1 de enero de 2008 al 31 de agosto de 2012.
- Cirrosis hepática diagnosticada por signos clínicos, biopsia y/o características de morfológicas valoradas mediante ecografía abdominal.

5.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- CHC en paciente sin cirrosis hepática.
- Pacientes participantes en ensayos clínicos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

5.3 METODOLOGIA

Tal y como se realiza en la práctica clínica habitual, al momento del diagnóstico de CHC los pacientes fueron valorados por el equipo multidisciplinario disponible en cada centro, y se les indicó uno de los tratamientos disponibles de acuerdo con las recomendaciones recogidas en las guías clínicas vigente. Según el estadio de BCLC, se asignó una de las siguientes opciones de tratamiento de primera línea, siempre que fuese factible: resección, trasplante de hígado, RFA o alcoholización percutánea (BCLC A), QE (BCLC B) o tratamiento con sorafenib (BCLC C). En casos seleccionados con grandes contraindicaciones de QE, la radioembolización se realizó de acuerdo con la decisión del paciente o del médico. Los pacientes incluidos en la lista de espera para trasplante de hígado fueron tratados con procedimientos locorregionales como terapia de puente.

Para todos los pacientes de los centros involucrados han estado disponibles durante el periodo de inclusión todas las técnicas recomendadas por la BCLC. Los pacientes con indicación de trasplante hepático fueron referidos al centro correspondiente para la inclusión en lista de espera y posterior realización del trasplante pudiéndose realizar el seguimiento pertinente.

Se realizó lobectomía hepática o segmentectomía para la resección del CHC. El trasplante de hígado se asignó siguiendo los criterios de Milán, comprobando abstinencia al alcohol, la edad menor de 70 años y la ausencia de comorbilidad grave. La ablación local percutánea bajo guía ecográfica en tiempo real incluyó terapia de radiofrecuencia (sonda StarBurst XL, sistemas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

médicos RITA Inc., Mountain View, CA) e inyección de etanol (1-10 ml, 99,5%), según la ubicación, el número (menos de 3 nódulos) o tamaño del tumor (menos de 5 cm). Se realizaron sesiones adicionales hasta que se observó el control de la enfermedad, complicaciones o ausencia de respuesta.

La QE se realizó después de identificar la arteria principal del tumor, bien con lipiodol (Laboratoire Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, Francia) y con partículas de esponja de gelatina (Gelfoam, Upjohn, Kalamazoo, Michigan) o con perlas eluidas con fármaco (300-500 micras, DC Beads, Biocompatibles, UK Ltd) utilizando doxorrubicina en ambos casos. El retratamiento se consideró cada 3-6 meses cuando se observó actividad tumoral excepto en casos con progresión sintomática o antecedentes de eventos adversos graves, propagación extrahepática o contraindicación.

Después del tratamiento, todos los pacientes fueron sometidos a un seguimiento regular según las recomendaciones de las guías hasta la muerte por cualquier causa utilizando TAC o RMN. Cuando se produjo la recurrencia, el paciente fue reevaluado en términos de estadificación con BCLC, y se volvió a tratar en consecuencia. En casos de pérdida de seguimiento, la historia clínica estaba disponible para verificar la fecha de la muerte.

Una vez recogidas las variables establecidas se identificaron aquellos pacientes en los que no se ha indicado el tratamiento de primera línea recomendado por BCLC y la razón de esta decisión.

La aplicabilidad de la BCLC se valoró mediante la comparación de las razones por las que no se aplicó el tratamiento de primera línea recomendado en el algoritmo de la BCLC: falta de conformidad del paciente (el paciente

69

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

rechaza el tratamiento propuesto y exige un tratamiento alternativo), progresión de la enfermedad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático, decisión médica y limitaciones técnicas en las que se incluye comorbilidades (obesidad mórbida, enfermedad cardiopulmonar, enfermedad cerebrovascular, otra neoplasia activa, trombopenia severa), localización del tumor (subcapsular, proximidad a órganos relevantes), no visibilidad radiológica, mala circulación portal, ascitis refractaria, nódulos de gran tamaño y multicentricidad.

Se realizaron las comparaciones de las variables necesarias entre los pacientes en los que se han realizado el tratamiento de primera línea recomendado y los que no para valorar aplicabilidad y supervivencia.

Al tratarse de un retrospectivo observacional no precisa de cálculo de tamaño muestral. Se recogieron el número de casos totales de pacientes diagnosticados de CHC en las consultas monográficas de CHC de los hospitales participantes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

5.4 VARIABLES ANALIZADAS

En la **Tabla 1** se describen las variables utilizadas en el estudio.

TABLA 1. Variables del estudio

Variables	
Demográficas	Edad, sexo, hospital de procedencia
Variables relacionadas con la enfermedad hepática	<ul style="list-style-type: none"> Etiología de la Cirrosis Fecha del diagnóstico de la Cirrosis Child-Pugh/MELD Complicaciones asociadas Estadio de la BCLC Fecha del diagnóstico de CHC
Variables relacionadas con la enfermedad tumoral	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento según BCLC Tratamiento realizado Recidiva Tiempo de supervivencia hasta el fin del seguimiento Causa de la muerte Performance Status para el final del seguimiento
Variables relacionadas con el cambio de tratamiento	Paciente <ul style="list-style-type: none"> Falta de conformidad Progresión en lista de espera de trasplante
	Médico <ul style="list-style-type: none"> Decisión médica
	Limitaciones técnicas <ul style="list-style-type: none"> Comorbilidades Localización del tumor Tumor indetectable Bajo flujo portal Ascitis refractaria Nódulos de gran tamaño Multinodularidad

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 10/09/2017 12:28:38

ENRIQUE QUINTERO CARRION
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

12/09/2017 13:48:50

MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

12/09/2017 14:37:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

04/10/2017 15:49:11

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de este estudio fue presentado ante el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, para obtener la evaluación favorable en cuantos aspectos éticos, legales y metodológicos. Se recibe autorización para su realización el 29 de mayo de 2014.

Como se trata de un estudio retrospectivo no se solicitó el consentimiento informado individual a cada paciente que se incluyó al cumplir los criterios de inclusión. Se procedió a la revisión de su historia clínica y los datos recogidos se manejaron de forma confidencial en base de datos encriptadas a las que solo tuvieron acceso los investigadores involucrados.

Todas las personas que participaron en el estudio mantuvieron de manera confidencial el objetivo y los contenidos del estudio, así como los datos personales de los pacientes.

5.6 ANALISIS ESTADISTICO

La duración de seguimiento y la supervivencia se expresan como mediana desde el momento del diagnóstico. Las tasas y curvas de supervivencia de uno, dos y tres años se determinaron usando el método de Kaplan-Meier, y se compararon usando la prueba de log rank. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango, y las variables categóricas como valores y proporciones absolutas. Las diferencias entre los subgrupos se evaluaron

72

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

mediante la prueba Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y mediante la prueba t de Student o la prueba no paramétrica de U-Mann-Whitney para variables cuantitativas. Se realizó un análisis univariado para descartar las diferencias entre los grupos que atendían las variables clínicas (incluyendo el centro de tratamiento), radiológicas y bioquímicas. La influencia ajustada de la estrategia terapéutica aplicada de acuerdo con la estadificación BCLC se analizó utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox introduciendo covariables relacionados con la supervivencia en el análisis univariante. Las variables con un valor de $P < 0,25$ en el análisis univariante se incluyeron en el modelo multivariado final. La contribución de cada variable significativa se estimó por el riesgo relativo de mortalidad con su intervalo de confianza del 95%. Se consideró significativo un valor de P convencional inferior a 0,05.

Para el análisis de la supervivencia de los pacientes agrupados según la aplicación del tratamiento de primera línea del BCLC o no, se excluyeron aquellos clasificados como D (Child-Pugh C no susceptible de trasplante de hígado y ECOG performance status > 2, n = 60) porque solo eran susceptibles a medidas paliativas, y penalizaría al grupo de pacientes que siguen las recomendaciones del BCLC.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete SPSS versión 20 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se registraron 414 pacientes con CHC, y finalmente se incluyeron en el estudio 407 pacientes. Siete pacientes fueron excluidos: 4 pacientes con CHC, pero sin cirrosis, y 3 pacientes que participaron en ensayos clínicos.

El HUC incluyó 103 pacientes (25,3%), el HUMV 147 pacientes (36,11%) y el CHP 157 pacientes (38,57%).

Las características de los pacientes de la muestra completa y de acuerdo con cada centro participante se resumen en la **Tabla 2**.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

TABLA 2. Características de los pacientes según el Centro Hospitalario.

	Global (n=407)	HUC (n=103)	HUMV (n=147)	CHP (n=157)	P
Edad (media)	66.3 [39-90]	67.1 [50-83]	63.0 [42-86]	69.0 [39-90]	0.003
Sexo (varón), n (%)	337 (83)	87 (84)	124 (84)	126 (80)	0.559
Etiología:					
Alcohol/VHC/ ambos/ VHB/Otros, n	209/103/38/22/35	64/17/6/7/9	72/35/16/12/12	73/51/16/3/14	0.025
Child-Pugh A/B/C, n	271/104/32	67/24/12	101/35/11	103/45/19	0.544
BCLC 0/A/B/C/D, n	16/164/105/62/60	4/45/19/15/20	11/61/38/21/16	1/58/48/26/24	0.032
BCLC A1/A2/ A3/ A4, n	14/79/29/42	4/20/8/13	7/33/11/10	3/26/10/19	0.564
ECOG PS 0/1-2/3-4, n	316/52/39	77/14/12	123/12/12	116/26/15	0.191
Nódulo único, si (%)	199 (49)	51 (49)	79 (54)	69 (44)	0.231
≤ 3 nódulos, n (%)	306 (75)	82 (80)	106 (72)	118 (75)	0.401
Tamaño máximo, media (mm)	40.2 (10-250)	40.4(10-120)	42.3(14-190)	45.8 (10-250)	0.271
AFP, media (IU/ml)	10 (1.0-513,4)	10 (1.4-602,09)	9.5 (1.5-513,4)	12.2(1-124,8)	0.568
Hipertensión portal, no/si/no disponible, n	67/313/27	21/74/8	24/109/14	22/130/5	0.075
Plaquetas, 10⁹/L	113 [17-473]	116 [31-397]	95 [34-399]	108 [17-473]	0.513
Trombosis portal, no, n (%)	342 (84)	79 (77)	123 (84)	140 (90)	0.027
Enfermedad extrahepática, no/si/no disponible, n	386/16/5	91/7/5	144/3/-	151/6/-	0.001
Diagnostico por cribado, Si, n (%)	204 (53)	66 (64)	60 (48)	78 (50)	0.03

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

La edad media de los pacientes participantes ha sido 66,3 años con un intervalo de 39-90 años. El sexo predominante ha sido masculino, 83%, hecho que se repite en todos los hospitales participantes.

La etiología de CHC más importante en esta cohorte de pacientes fue el alcohol (51,35%), seguido por la infección por VHC (25,30%), infección por VHB (22%) y otros (35%).

Con respecto a la función hepática, el 66,58% (271 pacientes) fueron Child-Pugh A, 25,55% (104 pacientes) Child-Pugh B y 7,86% (32 pacientes) Child-Pugh C en el momento del diagnóstico.

Con respecto al estadio de la BCLC la distribución en esta cohorte fue mayoritariamente CHC en estadio precoz: BCLC 0 3,93% (16 pacientes), BCLC A 40,29% (164 pacientes), BCLC B 25,79% (105 pacientes), BCLC D 15,23% (62 pacientes) y BCLC D 14,74% (60 pacientes).

Como era de esperar, al presentar una proporción mayor de pacientes en estadios precoces presentan características típicas de estos como: mayor proporción de nódulos únicos (49%), ECOG performance status 0-1 (77%), presencia de menos de 3 nódulos (75%), media de tamaño máximo de 40,2mm, ausencia de hipertensión portal (67%) y trombosis portal (84%), y ausencia de enfermedad extrahepática (94%).

El 53% de los pacientes de la cohorte global se diagnosticaron mediante programas de cribado de CHC.

Es de destacar que los pacientes reclutados por diferentes hospitales fueron similares en cuanto a Child-Pugh y estadio de BCLC en el momento del diagnóstico CHC. Sin embargo, hubo ligeras diferencias en la edad, etiología y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

diagnóstico mediante cribado como se esperaba en un estudio multicéntrico que incluye pacientes de diferentes áreas geográficas y sujeto a diferentes protocolos de cribado.

6.2 APLICACION DE LA ESTRATEGIA TERAPEUTICA BCLC

La distribución sobre los tratamientos indicados según estadios de la BCLC se muestra en la **Figura 3**.

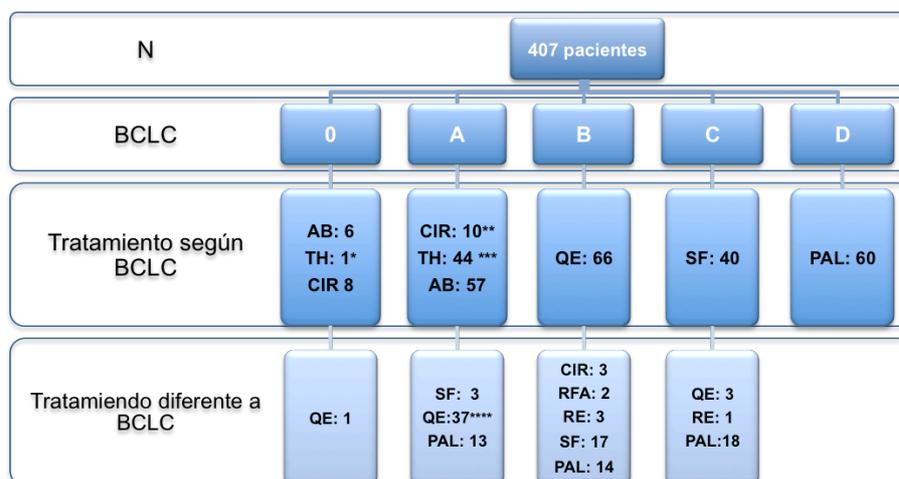


FIGURA 3. Tratamiento final aplicado según estadio de BCLC. AB: terapias ablativas, TH: trasplante hepático, CIR: cirugía, QE: quimioembolización, SF: Sorafenib, RE: radioembolización y PAL: tratamiento paliativo

*se aplico terapia ablativa previamente

**en dos pacientes realizó QE previamente

***en 21 pacientes se realizó RFA y en 12 QE previo al TH

****en 3 pacientes se realizó RFA previamente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

El tratamiento realizado fue el siguiente: resección quirúrgica 4,9%, trasplante hepático 11,1%, tratamiento percutáneo 16,0%, QE 26,4%, Sorafenib 14,5%, tratamiento paliativo 25,8% y otro (radioembolización) 1,3%.

Un paciente murió en la lista de espera para el trasplante de hígado. Trece pacientes en estadio temprano no recibieron tratamiento específico, solo cuidados paliativos sintomáticos; 5 rechazaron cualquier tratamiento desde el principio y los otros 8 pacientes debido a dificultades técnicas y la no conformidad final.

En el 30,9% de la población estudiada la opción de tratamiento de primera línea del BCLC no fue factible. Las razones de no aplicabilidad de las recomendaciones terapéuticas de la BCLC son dificultad técnica 73% (93 pacientes), no conformidad del paciente 19,84% (25 pacientes), decisión médica 3,17% (4 pacientes) y decisión médica 3,17% (4 pacientes) como se muestra en la **Figura 4**.

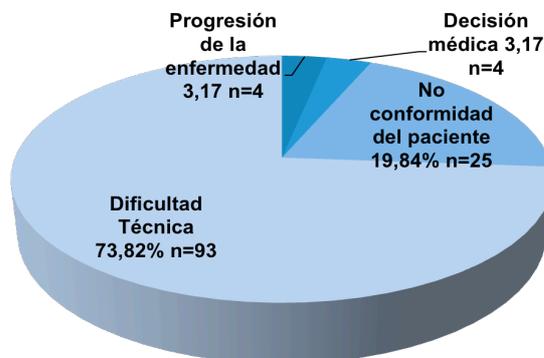


FIGURA 4. Razones de la divergencia para la aplicación de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1072388	Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

Cuando se analiza las razones de dificultad técnica se observa que 36,5% (34 pacientes) presentaron alguna comorbilidad que impidió la aplicación del tratamiento recomendado; 35,48% (33 pacientes) presentaron localización de difícil acceso para la técnica, 11,83% (11 pacientes) tumores difusos y de gran tamaño; 9,68% (9 pacientes) tumor indetectable al momento de realizar el tratamiento; 4,3% (4 pacientes) flujo portal bajo y 2,15% (2 pacientes) ascitis refractaria. **Figura 5.**

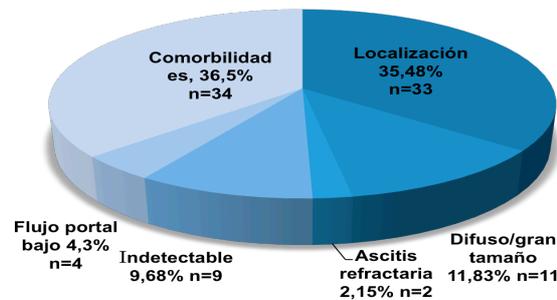


FIGURA 5. Razones de dificultad técnica para la no aplicación de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC.

La mayor divergencia ocurrió en pacientes con estadios precoces de BCLC (51,5% estadio A, 31% B, 17,5% C). Cincuenta y dos pacientes (42,3%) fueron cambiados desde un tratamiento curativo a un tratamiento no curativo, siendo QE la alternativa más frecuente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

Los pacientes tratados de acuerdo con la estrategia BCLC recibieron una mayor proporción de tratamientos con intención curativa que los que no lo hicieron (51 frente al 21%, $P \leq 0,001$), incluyendo más trasplantes de hígado (41 frente a 1 paciente, $P \leq 0,001$).

A todos los pacientes a los que no se les pudo aplicar el tratamiento recomendado por BCLC se les indicó el tratamiento siguiente de segunda línea en el orden secuencial estándar de acuerdo con el sistema de clasificación BCLC, excepto para 8 pacientes (6%) (que cambiaron de QE a resección quirúrgica: 3 pacientes, QE a RFA: 2 pacientes y sorafenib a QE: 3 pacientes) debido a la petición del paciente y/o decisión médica. Estos pacientes también se incluyeron en el análisis a pesar de no ser tratados de acuerdo con la estrategia BCLC.

6.3 IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

Al final del seguimiento, la mediana de supervivencia de los 407 pacientes fue de 21,8 meses (rango, 0,2-75,3). Las tasas de supervivencia acumulada de 1, 2 y 3 años de toda la cohorte fueron 65,9%, 47,7% y 37,8%, después de un seguimiento mediano de 21,8 meses (IC del 95%: 18,3-26,3).

La supervivencia global según el estadio de BCLC se muestra en la **Figura 6**, se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia alcanzada por estadios precoces al comparar con el resto, (Log-Rank, $P = 0,001$) después de un seguimiento medio de 25,8 meses (rango, 0,2-75,3). Las curvas de Kaplan-Meier incluyen a todos los pacientes excepto 5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

pacientes (4 pacientes tratados con radioembolización y un paciente que ha fallecido en lista de espera de trasplante hepático).

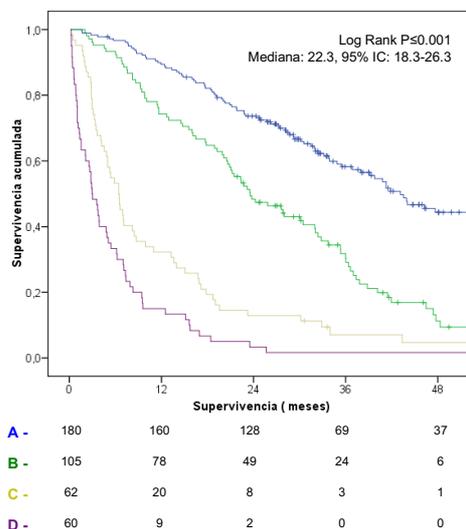


FIGURA 6. Supervivencia acumulada según estadio de la BCLC.

La supervivencia según el tratamiento recibido se muestra en la **Figura 7**, se observan diferencias a favor del grupo de pacientes que han recibido tratamientos que se consideran curativos (resección hepática, trasplante hepático, RFA y terapias ablativas) los que han obtenidos la mejor tasa de supervivencia, (Log-Rank, P = 0,001) después de un seguimiento medio de 25,8 meses (rango, 0,2-75,3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1072388	Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

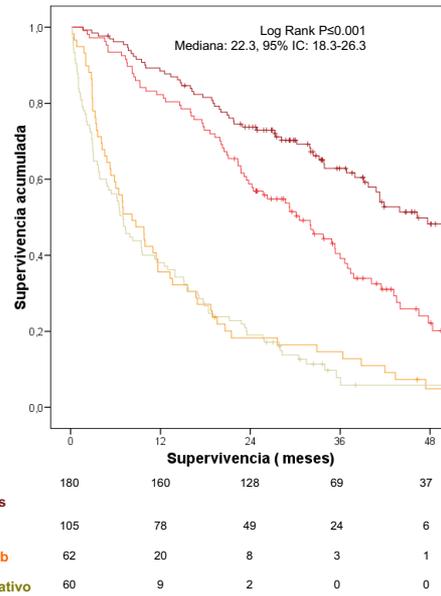


FIGURA 7. Supervivencia acumulada según tratamiento recibido. Tto: tratamiento, QE: quimioembolización.

Al comparar la supervivencia según la aplicación del tratamiento BCLC de primera línea o no (**Figura 8**), se encontraron resultados similares entre los grupos (Log-Rank, P = 0,229) después de un seguimiento medio de 25,8 meses (rango, 0,2-75,3). Al final del seguimiento, murieron 144 pacientes del grupo de aplicabilidad del BCLC (65,2%) y 87 del grupo de no aplicabilidad (69%). Los pacientes en estadio D de la BCLC (n=60) se han excluido del análisis ya que no son susceptibles de recibir otros tratamientos diferentes al tratamiento paliativo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1072388	Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

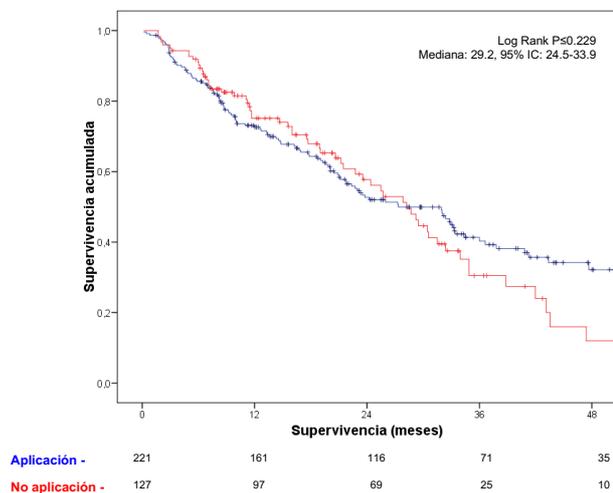


FIGURA 8. Supervivencia global según la aplicación o no de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC.

Al comparar las tasas de supervivencia en cada estadio de la BCLC (estadio A: **Figura 9**, estadio B: **Figura 10** y estadio C: **Figura 11**), el tamaño de la muestra disminuyó, pero no se observaron diferencias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

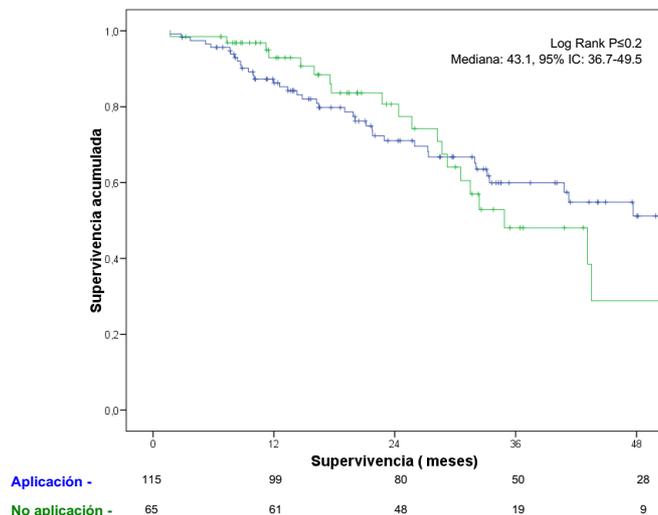


FIGURA 9. Supervivencia según la aplicación o no de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC en los pacientes en estadio A de la BCLC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

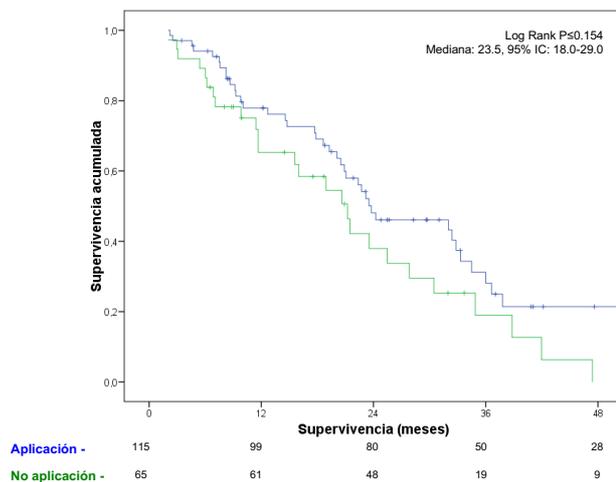


FIGURA 10. Supervivencia según la aplicación o no de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC en los pacientes en estadio B de la BCLC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1072388	Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

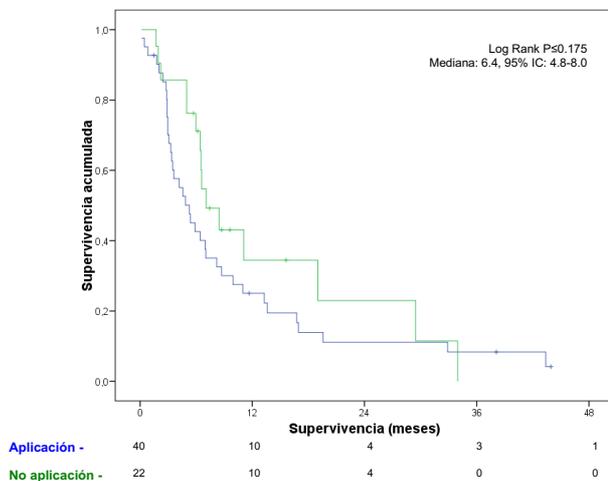


FIGURA 11. Supervivencia según la aplicación o no de la estrategia terapéutica recomendada por BCLC en los pacientes en estadio C de la BCLC.

En el análisis univariante, no se observaron diferencias en los factores relacionados con el pronóstico y la supervivencia en la cohorte general o en los pacientes con BCLC A, lo que representa más de la mitad de los pacientes en los que no se pudo aplicar la estrategia de primera línea. **Tabla 3.**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1072388	Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

TABLA 3. Características clínicas de los pacientes agrupados según la aplicación o no aplicación de la estrategia terapéutica de la BCLC.

	Tratamiento aplicado según BCLC (n=221)	Tratamiento aplicado no BCLC (n=126)	P
Edad (años), media	66.0 (40-83)	67.1 (42-86)	0.204
Sexo (varón), n (%)	182 (82)	106 (84)	0.672
Etiología			
Alcohol/VHC/ambos/VHB/Otros, n	108/64/21/11/17	64/34/10/4/14	0.728
Child-Pugh A/ B/ C, n (%)	167 (76)/ 54 (24)/ -	95 (75)/ 31 (25)/ -	0.972
Child-Pugh, media	5.8 (5-10)	5.8 (5-10)	0.921
BCLC 0/A/B/C/D, n	13/102/66/40/-	3/62/39/22/-	0.505
BCLC A1/ A2/ A3/ A4,n	12/49/19/22	2/30/10/20	0.236
ECOG PS 0/1-2/3-4, n (%)	201 (91)/ 20 (9)/-	111 (88)/15 (12)/-	0.396
Nódulo único, yes (%)	111 (50)	66 (52)	0.699
≤ 3 Nódulos, n (%)	171 (77)	104 (82)	0.254
Tamaño máximo, media (mm)	33 (10-190)	32 (11-152)	0.943
CHC Difuso, si (%)	31 (14)	14 (11)	0.437
AFP, media (ng/ml)	9.7 (1.5-124831)	9.0 (1.0-98626)	0.304
Hipertensión portal, no/si/no disponible, n (%)	43(20)/166(75)/12 (5)	19(15)/100 (79)/ 7(6)	0.591
Bilirrubina (mg/dL)	1.1(0.2-9.6)	1.1(0.3-11.8)	0.983
Albúmina (mg/dL)	3.8 (2.1-5.5)	3.7 (2.4-4.6)	0.292
Actividad de protrombina (%)	79 (34-100)	74 (29-100)	0.192
Trombosis portal, no, n (%)	191 (86)	117 (93)	0.068
Enfermedad extrahepática, no/si/no disponible, n	215/5/1	124/1/1	0.556
Cribado si (%)	122 (61)	68 (58)	0.371
Seguimiento, media (meses)	26.1 (0.2-74.9)	25.7 (1.7-75.3)	0.187

87

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

El análisis multivariado mostró que solo la edad, la puntuación de Child-Pugh y el estadio BCLC eran predictores independientes de supervivencia como se puede apreciar en la **Tabla 4**.

TABLA 4. Factores asociados independientemente de supervivencia.

El valor del riesgo relativo indica el riesgo relativo o la fuerza de asociación de cada variable ajustada por otras variables significativas. Los valores superiores a 1 indican un mayor riesgo de mortalidad. CR coeficiente de riesgo . IC: intervalo de confianza.

	CR	95% CI	P
Edad (años)	1.024	1.003-1.044	0.024
Child-Pugh	1.329	1.155-1.531	0.0001
BCLC B vs. A	1.660	1.062-2.595	0.026
BCLC C vs. A	4.435	2.733-7.199	0.0001

Los pacientes con estadio A de la BCLC tratados con QE se compararon con aquellos que recibieron ablación por RFA, inyección de etanol, resección hepática o trasplante mostrando una supervivencia similar después de un seguimiento medio de 32,0 meses (rango: 1,2-72,9) (Log-Rank, P = 0,300) como se puede apreciar en la **Figura 12**. Resultados similares se obtuvieron excluyendo a los pacientes trasplantados del análisis (Log-Rank, P = 0,847) **Figura 13**.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

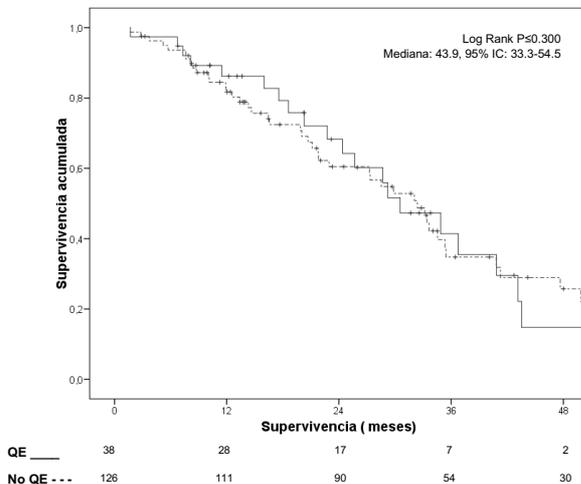


FIGURA 12. Supervivencia en pacientes estadio A de la BCLC según si han recibido el tratamiento recomendado por la estrategia BCLC o quimioembolización.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

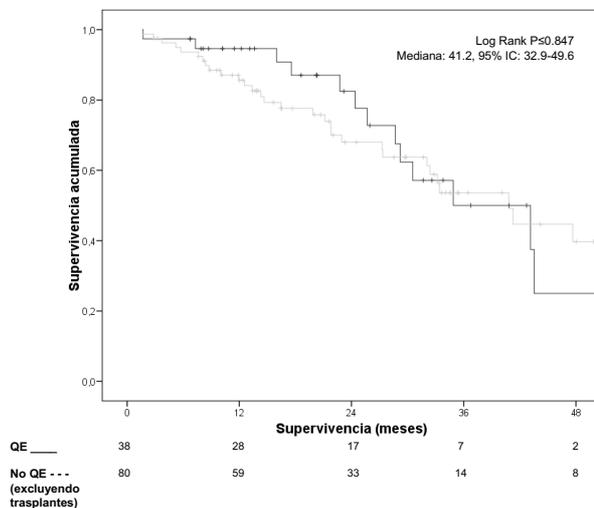


FIGURA 13. Supervivencia en pacientes estadio A de la BCLC según si han recibido el tratamiento recomendado por la estrategia BCLC o quimioembolización excluyendo pacientes sometidos a trasplante hepático.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

7. DISCUSION

La presente tesis doctoral se centra específicamente en el estudio de la aplicabilidad de la estrategia de tratamiento del CHC recomendado por la BCLC, y principalmente en el impacto que tiene sobre la supervivencia, ya que este debe ser el criterio de juicio más relevante en los estudios oncológicos.

Los resultados de la misma muestran que en la práctica clínica habitual hasta un tercio de los pacientes con CHC no se someten al tratamiento de primera elección recomendado por las guías clínicas. Esto se debe mayoritariamente a dificultades técnicas debidas a la localización del tumor o a la comorbilidad del paciente. Sin embargo, de forma inesperada las tasas de supervivencia a corto y medio plazo en esta cohorte de pacientes no difirieron entre los pacientes que recibieron o no la opción de tratamiento de primera línea.

A partir de estos resultados se rechaza la hipótesis planteada que establece que los pacientes con CHC, que son sometidos a tratamientos diferentes a los recomendados como primera línea por BCLC verían afectada su supervivencia con respecto a los pacientes que si siguen el tratamiento asignado según las guías, al menos a corto y medio plazo.

Nuestro análisis es novedoso en cuanto a que aporta datos sobre la supervivencia y por lo tanto difícil de ser comparado con estudios previos. Los datos previos publicados son muy escasos en relación a la no aplicabilidad de la BCLC, y los disponibles no son comparables debido a que proceden de escenarios considerados subóptimos, ya que fundamentalmente no disponen del arsenal terapéutico completo donde elegir según indican las guías (221). En

91

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

nuestro análisis, todos los facultativos y por lo tanto pacientes, dispusieron de las distintas alternativas entre las que se pueden elegir según las recomendaciones que establecen las distintas guías, lo cual les da a los resultados una clara robustez.

Nuestros datos proporcionan evidencia adicional de que el sistema de estadificación del BCLC, y el tipo de tratamiento aplicado tienen una buena capacidad predictiva en la supervivencia de los pacientes según estadio. De hecho, nuestra cohorte de pacientes se comportó en las curvas de supervivencia globalmente como se esperaba según estadios.

El paciente con CHC en estadios iniciales debe ser considerado para opciones de tratamiento curativo, incluyendo resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación local con RFA o inyección percutánea de etanol. El CHC en estadio intermedio y avanzado se beneficia de la QE y sorafenib respectivamente (78) (1). La estadificación con el sistema propuesto por BCLC proporciona un algoritmo con opciones de tratamiento según estadio. Sin embargo, según nuestros resultados y los de otros grupos los tratamientos de primera elección sólo se aplican en un tercio de los pacientes. Cuando el tratamiento de primera línea fracasa debido a la progresión o inviabilidad del tumor, se deben ofrecer opciones de tratamiento de segunda línea para la siguiente etapa evolutiva del CHC (140). Esto se ha denominado migración en el estadio de tratamiento, aunque hay escasas pruebas que apoyen el beneficio de tal estrategia (1).

Estudios previos al nuestro describen tasas que varían del 10 al 75% de no aplicación de las recomendaciones de la BCLC (218) (219) (220) (221), lo que concuerda con los resultados obtenidos en el presente trabajo donde solo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

un tercio de los pacientes no recibieron el tratamiento recomendado. Esto refleja la complejidad de los pacientes con CHC ya que a diferencia de otros tumores asienta sobre una enfermedad hepática crónica con diferentes estadios de gravedad, que puede tener según el origen un diferente pronóstico, tumores con diversos niveles de agresividad y la inevitable comorbilidad de los pacientes por edad u otras patologías concomitantes. Además, la disponibilidad y calidad de intervenciones complejas como cirugía y trasplante hepático e intervenciones radiológicas están fuertemente influenciados por las condiciones locales (142). Estas consideraciones demuestran que en la práctica clínica habitual el manejo del CHC difiere del recomendado por las guías actuales (222).

Cabe destacar que la mayoría de las desviaciones de las recomendaciones de tratamiento de primera línea ocurrieron en pacientes con estadio BCLC temprano. Este aspecto es de consideración, puesto que la divergencia en estos casos puede tener implicaciones serias en cuanto a la supervivencia al no poder ofrecer tratamientos curativos.

La mayoría de los casos de divergencia del tratamiento de primera línea del BCLC incluyeron tratamientos locorreionales, como ya se ha establecido es estudios previos (220). La proporción de pacientes con CHC potencialmente tratables por abordajes locorreionales está aumentando a medida que se han aplicado medidas de cribado y, por lo tanto, la proporción de no aplicación puede aumentar drásticamente. La inyección percutánea de etanol y la RFA son eficaces para controlar la progresión tumoral y mejorar el pronóstico (223) (152). Sin embargo, su uso está sujeto a limitaciones técnicas. En primer lugar, las localizaciones tumorales desfavorables, como las adyacentes al tracto

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

gastrointestinal, el diafragma o la vesícula biliar, conllevan un alto riesgo de complicaciones, lo que puede limitar el su uso (224) (225) (226). Las tasas de no aplicación de tratamiento de primera línea debido a la ubicación de alto riesgo CHC descrita en estudios previos oscila entre el 10 y el 25%, que en el presente es discretamente más elevada en torno al 35%, no es irrelevante teniendo en cuenta que la mayoría de estos tumores se encuentran todavía en etapas curativas de desarrollo. Además, la recurrencia está presente en dos tercios de los casos tratados a los 5 años, este número podría ser aún más alto si se consideran nuevas evaluaciones y tratamientos durante el seguimiento. En ciertos casos, cuando se indica el tratamiento locorregional como único tratamiento eficaz posible, se pueden utilizar combinaciones de tratamientos ablativos para minimizar los efectos adversos que resultan en mejores resultados (227). Además del riesgo de complicaciones, la ablación con radiofrecuencia a menudo no es factible en el CHC con vasos cercanos que obstaculizan o impiden la exposición del tumor al tratamiento. Por otro lado, los centros altamente experimentados no han podido establecer restricciones basadas en ubicaciones de tumor difíciles. En este sentido no se han documentado diferencias significativas en las complicaciones o en la tasa de progresión tumoral local entre el abordaje percutáneo en CHC de localizaciones difíciles o no (228, 229). Sin embargo, se pueden adoptar algunas precauciones ante situaciones especiales para evitar complicaciones relacionadas con la localización; algunos autores describen incluso la utilización de inyecciones para provocar derrame pleural o ascitis y así distanciar la pared de la víscera para poder actuar sobre la lesión. En otras ocasiones, se requiere de la realización de un mayor número de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

procedimientos y con sesiones de mayor duración. A pesar de la existencia de estas técnicas que ocasionan un alto consumo de recursos, los resultados de la presente tesis sugieren que el uso de opciones de tratamiento de segunda línea, en casos extremadamente difíciles no elegibles para el tratamiento de primera línea, puede proporcionar resultados satisfactorios sin penalizar la supervivencia independientemente del estado.

Dentro de las dificultades técnicas, la comorbilidad también puede explicar la falta de aplicación, que en este estudio representa la primera causa seguida de la localización. El CHC es más probable que se desarrolle en pacientes obesos (61) y la obesidad severa en sí misma puede excluir un abordaje percutáneo o terapias que requieren anestesia. La diabetes y la arterioesclerosis, que por lo general también están presentes en el síndrome metabólico y están asociados con la enfermedad hepática grasa no alcohólica, también pueden interferir con las opciones de tratamiento (230). Por último, el aumento de la prevalencia de CHC entre los ancianos puede contribuir en la divergencia de la estrategia terapéutica BCLC (231), aunque recientemente se ha publicado que la edad avanzada no tiene impacto en la supervivencia ni representa una limitación en el manejo terapéutico (232).

Otros factores potencialmente implicados en la no aplicación de las guías, aunque con menor impacto en este estudio ha sido la decisión por parte del paciente de no aceptar el procedimiento ofertado, probablemente influenciado por los facultativos que pueden percibir como ineficaces ciertos tratamientos en casos particulares, así como limitaciones en la administración de los recursos de salud y restricciones locales en el tipo de tratamiento(233). Sin lugar a dudas, el manejo óptimo del CHC debe ir dirigido a mejorar el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

acceso al tratamiento de primera línea recomendado por el BCLC. Sin embargo, cuando esto no es posible nuestros resultados sugieren que al menos a corto y medio plazo, la divergencia no influye notablemente.

Los resultados de esta tesis también indican que la QE se asoció con tasas de supervivencia satisfactorias en pacientes no elegibles para tratamientos curativos, corroborando así datos ya publicados (226) (234) (235) (236) (237). En la actualidad, la mejora en la supervivencia mediante QE se ha atribuido a una mejor y precisa estadificación temprana y a la utilización de *drug eluting beads* en vez de lipiodol (184) (238, 239) (240) (241). Sin embargo, los aspectos que más pueden limitar esta técnica son obstáculos en la aplicación de QE son la falta de visibilidad, el tamaño del nódulo y el pobre flujo portal.

La QE sigue siendo el tratamiento de primera línea recomendado en CHC en estadio intermedio. Sin embargo, en los pacientes que presentan contraindicaciones o falta de respuesta a la QE, el *stage migration* permite asignar a esos pacientes a la siguiente opción de tratamiento más adecuada. Los datos en práctica clínica real indican que la QE se utiliza en exceso en la mayoría de los pacientes, con frecuencia conduciendo a un deterioro de la función hepática y privándoles así de la posibilidad de recibir terapia sistémica y/o entrar en ensayos clínicos de nuevas posibilidades. Por lo tanto, se debe tener precaución al retratar a los pacientes con respuestas incompletas y valorar el cambio a la terapia sistémica cuando sea apropiado (142).

Recientemente se ha sugerido que siempre que el paciente no presente hipertensión portal y mantenga una función hepática conservada sería posible aplicar tratamientos fuera de las recomendaciones de las guías(222). Esto se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

ha planteado para los pacientes en el estadio B de la BCLC, probablemente porque se trata de un estadio heterogéneo, donde es posible que la aplicación de tratamientos curativos como la cirugía u otros que no se han ensayado en estos pacientes (Sorafenib) puedan mejorar la supervivencia frente a la QE.

Por último, el hallazgo inicialmente sorprendente de que el 30% de los pacientes con CHC no recibieron tratamiento de primera línea recomendado por el BCLC debe considerarse en el contexto de otras poblaciones, o al menos de los países occidentales debido a las diferencias geográficas relacionadas con la etiología, mostrando la infrautilización de los tratamientos frente al CHC recomendados ([242](#), [243](#)) ([241](#)) ([244](#)) ([245](#)). Varios estudios han evaluado el uso de tratamientos curativos y paliativos en diferentes tipos de poblaciones de CHC, encontrando que sólo un tercio de los pacientes realmente recibieron tratamiento. Un estudio europeo, específicamente diseñado para evaluar la adherencia a las guías clínicas, informó de la aplicación indebida en diferentes opciones terapéuticas en hasta el 40% de los pacientes, ([246](#)). Los resultados obtenidos, una vez más, indican la necesidad de una evaluación multidisciplinaria de expertos ([143](#)) y una opción de tratamiento articulada y flexible para los pacientes con CHC, que frecuentemente no se señala apropiadamente en las guías clínicas ([247](#)).

Estos resultados deben ser interpretados dentro de las limitaciones del estudio, principalmente la naturaleza retrospectiva del análisis. A pesar de que las tasas de supervivencia acumuladas son similares, la mediana del seguimiento de toda la cohorte fue de aproximadamente dos años y, por lo tanto, las tasas de supervivencia durante períodos más largos (por ejemplo más de 5 años) no se evaluaron. Sin embargo, la aplicación de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

terapias de primera línea puede repercutir en la supervivencia a largo plazo, ya que es probable que las tasas de supervivencia después del trasplante hepático (favoreciendo el grupo de tratamiento de primera línea) mejoren la tasa de supervivencia de este grupo en comparación con los pacientes no trasplantados (mayor mortalidad por cirrosis no relacionada al CHC). La muestra de nuestro estudio es representativa de la práctica clínica real con un espectro completo de pacientes que presentan CHC en diversas etapas evolutivas, y con características comparables con otras cohortes españolas de estudios recientes (7). Además, estos hallazgos se basan en una experiencia multicéntrica. Los tres centros participantes siguieron las guías clínicas de la EASL y la estadificación clínica de CHC estaba bien definida de acuerdo con la estrategia BCLC. Además, todos los pacientes se reclutaron en un período corto y coetáneo, justo después de actualizar las guías y se trataron de forma homogénea con respecto a consideraciones técnicas de cada prueba. Por último lugar, las opciones de tratamiento alternativas son más bajas a medida que avanzan los estadios, por lo que los resultados en los estadios B y C de la BCLC deben ser interpretados con cautela debido al pequeño número de pacientes evaluados, debido a que se pierde potencia estadística a medida que disminuye el tamaño de la muestra. No obstante, al menos para el estadio A, que representa la mayor parte de la población de pacientes, se reduce este sesgo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

8. SUMARIO DE RESULTADOS

- A pesar de existir pequeñas diferencias entre los pacientes procedentes de los tres hospitales participantes se considera que son comparables y en conjunto son una buena representación de la práctica clínica habitual.
- Un tercio de los pacientes con carcinoma hepatocelular no son susceptibles de tratamiento con la primera línea terapéutica recomendada en las guías de práctica clínica actuales.
- Las principales razones de la desviación fueron las dificultades técnicas debidas a la ubicación del tumor y la comorbilidad del paciente.
- La edad, la función hepática (Child-Pugh) y el estadio BCLC han resultado ser los únicos predictores independientes de supervivencia en esta cohorte de pacientes.
- La supervivencia a corto y mediano plazo en estos pacientes no se vio afectada en esta cohorte de pacientes, probablemente debido al uso con éxito de tratamientos alternativos, especialmente la quimioembolización en pacientes seleccionados no elegibles para tratamientos curativos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

9. CONCLUSIONES

- El presente estudio demuestra que la estrategia terapéutica recomendada por la BCLC no es aplicable en una tercera parte de los pacientes, sin que ello condicione un peor pronóstico en éstos últimos
- Se requieren estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo para determinar la mejor opción de tratamiento de segunda línea o alternativa cuando el tratamiento de primera línea del BCLC no es factible.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

10. BIBLIOGRAFIA

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012;379(9822):1245-55.
2. 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;136(5):E359-86.
3. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. Semin Liver Dis. 1999;19(3):271-85.
4. Natural soluble interleukin-15Ralpha is generated by cleavage that involves the tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17). J Biol Chem. 2011;286(11):9894.
5. Solís-Herruzo JA. Hepatocellular carcinoma. Epidemiology and etiological factors. Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. 2003;95(6):377-80, 3-6.
6. García-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, Primo J, del Olmo JA. Incidence and epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. 2003;95(6):385-8, 1-4.
7. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Duenas E, Minguez B, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. Med Clin (Barc). 2017.
8. García-Torres ML ZA, Giner R, et al. . Incidencia y factores epidemiológicos del carcinoma hepatocelular en Valencia durante el año 2000. . Rev Esp Enferm Dig. 2003;95(6):381-4.
9. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56(4):908-43.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

10. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.

11. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(8):938-45, 45.e1-4.

12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.

13. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013;58(2):546-54.

14. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Seminars in oncology*. 2001;28(5):441-9.

15. Chisari FV. Rous-Whipple Award Lecture. Viruses, immunity, and cancer: lessons from hepatitis B. *The American journal of pathology*. 2000;156(4):1117-32.

16. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2(8256):1129-33.

17. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347-54.

18. Yu MC, Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Hepatology*. 1997;25(1):226-8.

19. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):225-37.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

20. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 1999;353(9160):1253-7.
21. Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: an overview. Histopathology. 2001;39(2):109-18.
22. Tsai SL LY. Etiology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. Dig Surg 1995;12:7-15.
23. . RC. Cellular and molecular mechanism of hepatocarcinogenesis associated with hepadnavirus infection. Curr Top Microb Immunol 1991;1688:103-40.
24. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med. 1997;336(26):1855-9.
25. La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Negri E, Levi F. Trends in mortality from primary liver cancer in Europe. Eur J Cancer. 2000;36(7):909-15.
26. Ribes J, Cléries R, Borrás J, Galceran J, Bosch FX. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in the interval 1980-1997 in Catalonia, Spain. European journal of gastroenterology & hepatology. 2004;16(9):865-72.
27. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. [Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers]. Med Clin (Barc). 2010;134(13):569-76.
28. Dutta U Kj, Byth K et al. Hepatocellular proliferation and development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in chronic hepatitis C. . Hun Pathol. 1998;89:53-9.
29. Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A long term follow-up study after histologic diagnosis. Cancer. 2000;89(1):53-9.
30. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. Hepatology. 1992;15(5):948-63.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

31. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*. 1990;12(4 Pt 1):671-5.
32. Shibata M, Morizane T, Uchida T, Yamagami T, Onozuka Y, Nakano M, et al. Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis-C-virus infection. *Lancet*. 1998;351(9118):1773-7.
33. Shimauchi Y, Tanaka M, Koga K, Itano S, Ishii K, Kumashiro R, et al. Clinical characteristics of patients in their 40s with HCV antibody-positive hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(4 Suppl):64s-7s.
34. Dutta U, Byth K, Kench J, Khan MH, Coverdale SA, Weltman M, et al. Risk factors for development of hepatocellular carcinoma among Australians with hepatitis C: a case-control study. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1999;29(3):300-7.
35. Amougou MA, Noah DN, Moundipa PF, Pineau P, Njouom R. A prominent role of Hepatitis D Virus in liver cancers documented in Central Africa. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):647.
36. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol*. 2013;59(5):949-56.
37. Heidrich B, Serrano BC, Idilman R, Kabacam G, Bremer B, Raupach R, et al. HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome. *Liver Int*. 2012;32(9):1415-25.
38. Honer Zu Siederdisen C, Cornberg M. Management of HBV and HBV/HDV-Associated Liver Cirrhosis. *Visc Med*. 2016;32(2):86-94.
39. Verme G, Brunetto MR, Oliveri F, Baldi M, Forzani B, Piantino P, et al. Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1991;36(8):1134-6.
40. Wogan GN. Aflatoxins as risk factors for hepatocellular carcinoma in humans. *Cancer Res*. 1992;52(7 Suppl):2114s-8s.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

41. Tsai SL LY. Etiology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. Dig Surg. 1995;12:7-15.

42. Foster PL, Eisenstadt E, Miller JH. Base substitution mutations induced by metabolically activated aflatoxin B1. Proc Natl Acad Sci U S A. 1983;80(9):2695-8.

43. Levy DD, Groopman JD, Lim SE, Seidman MM, Kraemer KH. Sequence specificity of aflatoxin B1-induced mutations in a plasmid replicated in xeroderma pigmentosum and DNA repair proficient human cells. Cancer Res. 1992;52(20):5668-73.

44. Aguilar F, Hussain SP, Cerutti P. Aflatoxin B1 induces the transversion of G-->T in codon 249 of the p53 tumor suppressor gene in human hepatocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(18):8586-90.

45. Aguilar F, Harris CC, Sun T, Hollstein M, Cerutti P. Geographic variation of p53 mutational profile in nonmalignant human liver. Science. 1994;264(5163):1317-9.

46. Rust C, Gores GJ. Apoptosis and liver disease. The American journal of medicine. 2000;108(7):567-74.

47. Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. Hepatology. 1999;30(2):379-83.

48. Kaczynski J, Hansson G, Hermodsson S, Olsson R, Wallerstedt S. Minor role of hepatitis B and C virus infection in the etiology of hepatocellular carcinoma in a low-endemic area. Scand J Gastroenterol. 1996;31(8):809-13.

49. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. Hepatology. 1997;26(3):579-84.

50. Rodriguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Duenas E, Minguez B, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. Med Clin (Barc). 2017.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

51. Umemo M MW, Yang CS, et al. Human ethanol-inducible p450IIE1:complete gene sequence, promotor characterization, chromosome mapping, and cDNA-directed expression. . Biochemistry. 1988;9:9006-13.
52. Benhamou JP. What should the clinician know about the cytochrome P450 system? European journal of gastroenterology & hepatology. 2000;12(4):415-7.
53. Nahon P, Sutton A, Rufat P, Ziol M, Akouche H, Laguillier C, et al. Myeloperoxidase and superoxide dismutase 2 polymorphisms comodule the risk of hepatocellular carcinoma and death in alcoholic cirrhosis. Hepatology. 2009;50(5):1484-93.
54. 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. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2013;11(1):95-101.
55. Kwon OS, Kim JH, Kim JH. [The Development of Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease]. The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi. 2017;69(6):348-52.
56. Cholankeril G, Patel R, Khurana S, Satapathy SK. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. World journal of hepatology. 2017;9(11):533-43.
57. Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, Tamai C, Ishihara R, Matsunaga T, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol. 2009;44(12):1190-4.
58. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology. 2009;49(3):851-9.
59. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. Gut. 2011;60(1):85-9.
60. Nouredin M, Rinella ME. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. Clinics in liver disease. 2015;19(2):361-79.

106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

61. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003;348(17):1625-38.

62. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med. 1999;341(26):1986-95.

63. Fargion S, Mandelli C, Piperno A, Cesana B, Fracanzani AL, Fraquelli M, et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. Hepatology. 1992;15(4):655-9.

64. Gilbert-Barness E, Barness LA, Meisner LF. Chromosomal instability in hereditary tyrosinemia type I. Pediatric pathology. 1990;10(1-2):243-52.

65. Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. The Journal of pediatrics. 1976;88(3):434-8.

66. Zhou H, Ortiz-Pallardo ME, Ko Y, Fischer HP. Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PIZ a risk factor for primary liver carcinoma? Cancer. 2000;88(12):2668-76.

67. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Pares A, Floreani A, Janssen HL, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. Gut. 2016;65(2):321-9.

68. Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, et al. Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. Intern Med. 2013;52(14):1553-9.

69. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Res. 1993;53(4):790-4.

70. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceno J, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH]. Med Clin (Barc). 2016;146(11):511 e1- e22.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

71. Y K. Pathology of early hepatocellular carcinoma preneoplastic lesions in the liver. In Okuda K, Tabor E eds. . Liver Cancer. 1997;1:135-53.

72. K O. What is the precancerous lesions for hepatocellular carcinoma in man? J Gastroenterol Hepatol 1986;1:79-85.

73. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2014;20(43):15955-64.

74. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. Nature reviews Cancer. 2006;6(9):674-87.

75. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2007;27(1):55-76.

76. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. Gastroenterology. 2016;151(3):472-80.e1.

77. Ni YH, Chang MH, Jan CF, Hsu HY, Chen HL, Wu JF, et al. Continuing Decrease in Hepatitis B Virus Infection 30 Years After Initiation of Infant Vaccination Program in Taiwan. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2016;14(9):1324-30.

78. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53(3):1020-2.

79. Sherman M, Bruix J, Porayko M, Tran T, Committee APG. Screening for hepatocellular carcinoma: the rationale for the American Association for the Study of Liver Diseases recommendations. Hepatology. 2012;56(3):793-6.

80. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. Abdom Radiol (NY). 2017.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

81. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417-22.
82. Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2000;6(3):320-5.
83. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology.* 2004;126(4):1005-14.
84. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *The American journal of medicine.* 1996;101(4):422-34.
85. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(11):1159-72.
86. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35(3):421-30.
87. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(1):37-47.
88. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-84.
89. 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;34(4):570-5.
90. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;137(1):110-8.

109

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

91. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138(2):493-502.

92. 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;43(3):434-41.

93. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(7):272-87.

94. 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;16(1):132-7.

95. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology*. 1998;45 Suppl 3:1214-20.

96. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010;53(2):291-7.

97. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-97.

98. Kim DK AS, Palk YH, Lee KS, Chom CY, Moon YM. . Semiannual surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (Korean experience). . *Hepatology*. 2007;46((S1 Suppl) 403A).

99. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, et al. Hepatocellular Carcinoma in South America: Evaluation of Risk Factors, Demographics, and Therapy. *Liver Int*. 2017.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

100. 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;47(1):97-104.

101. Yu JS, Kim KW, Kim EK, Lee JT, Yoo HS. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(3):597-604.

102. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology*. 2003;38(4):1034-42.

103. Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma \leq 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol*. 2012;56(6):1317-23.

104. Vilana R, Forner A, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, de Lope CR, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology*. 2010;51(6):2020-9.

105. Galassi M, Iavarone M, Rossi S, Bota S, Vavassori S, Rosa L, et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int*. 2013;33(5):771-9.

106. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):599-609.

107. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol*. 2011;54(4):723-8.

108. Kim SE, Lee HC, Shim JH, Park HJ, Kim KM, Kim PN, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses >2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver Int*. 2011;31(10):1468-76.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

109. Caturelli E, Biasini E, Bartolucci F, Facciorusso D, Decembrino F, Attino V, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: utility of repeat ultrasound-guided biopsy after unsuccessful first sampling. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002;25(4):295-9.

110. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer treatment reviews.* 2007;33(5):437-47.

111. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2017.

112. Nakashima Y, Nakashima O, Hsia CC, Kojiro M, Tabor E. Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver.* 1999;19(1):12-8.

113. 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;61(3):1056-65.

114. Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, Garcia-Criado A, Ayuso C, et al. Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. *Radiology.* 2015;275(3):698-707.

115. Liu W, Qin J, Guo R, Xie S, Jiang H, Wang X, et al. Accuracy of the diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma with LI-RADS. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987).* 2017;284185117716700.

116. Giannelli G, Antonaci S. New frontiers in biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2006;38(11):854-9.

117. Sato Y, Sekine T, Ohwada S. Alpha-fetoprotein-producing rectal cancer: calculated tumor marker doubling time. *J Surg Oncol.* 1994;55(4):265-8.

118. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;45(3):725-34.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

119. Ayuso C RJ, Forner A. Técnicas de imagen en el carcinoma hepatocelular: diagnóstico, extensión y evaluación de la respuesta terapéutica. Gastroenterol Hepatol 2010;33:721-6.

120. Moreno M, Gimeno-Garcia AZ, Corriente MM, Nicolas-Perez D, Brito-Garcia A, Garcia-Castro C, et al. EUS-FNA of a portal vein thrombosis in a patient with a hidden hepatocellular carcinoma: confirmation technique after contrast-enhanced ultrasound. Endoscopy. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E590-1.

121. Sorensen 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.

122. 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.

123. Gomez Senent S, Gomez Raposo C, Segura Cabral JM. [Updated guide for diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma]. Med Clin (Barc). 2007;128(19):741-8.

124. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? Cancer. 2000;88(3):538-43.

125. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985;56(4):918-28.

126. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology. 1998;28(3):751-5.

127. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut. 2002;50(6):881-5.

128. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol. 2003;38(3):207-15.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

129. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, 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;94(6):1760-9.

130. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, Bruix J, Sherman M, Omata M, et al. World Gastroenterology Organisation Guideline. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2010;19(3):311-7.

131. 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:vii41-8.

132. Caselitz M, Masche N, Flemming P, Stern C, Manns MP, Wagner S, et al. [Prognosis of hepatocellular carcinoma according to new staging classifications]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(33):1725-30.

133. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*. 2006;44(4):723-31.

134. Li JW, Goh BG, Chang PE, Tan CK. Barcelona Clinic Liver Cancer outperforms Hong Kong Liver Cancer staging of hepatocellular carcinoma in multiethnic Asians: Real-world perspective. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):4054-63.

135. Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: International consensus and controversies. *Hepatol Res*. 2007;37 Suppl 2:S83-7.

136. Beaugrand M SM, Degos F, al. e. . Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol (a vit D analogue) : an International randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J hepatol* . 2003;42:17A.

137. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-71.

138. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734-9.

139. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, 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.

140. 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.

141. Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment algorithms for managing hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 3):S80-9.

142. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, Worns MA, Cucchetti A, Bolondi L. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol*. 2017.

143. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, Arenas J, Trimmer C, Reddick M, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1287-95.

144. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shinto E, Shimazaki H, Yamamoto J, et al. Potential causes of stage migration and their prognostic implications in colon cancer: a nationwide survey of specialist institutions in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(6):547-55.

145. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S, Malcomson L, Kochhar R, Saunders MP, et al. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol*. 2017.

146. Sanz Rubiales A, del Valle ML. Will Rogers phenomenon in small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(3):201.

147. Lopez Encuentra A, Gomez De La Camara A, Varela De Ugarte A, Manes N, Llobregat N. [The Will-Rogers phenomenon. Stage migration in bronchogenic carcinoma after applying certainty criteria]. *Archivos de bronconeumologia*. 2002;38(4):166-71.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

148. Lee WR. Improvement in prostate cancer survival over time: a 20-year analysis: the Will Rogers phenomenon returns. Cancer journal (Sudbury, Mass). 2012;18(1):9-10.

149. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J Hepatol. 2010;52(3):380-8.

150. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2009;104(2):514-24.

151. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology. 2009;49(2):453-9.

152. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology. 2003;228(1):235-40.

153. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology. 1996;111(4):1018-22.

154. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2008;134(7):1908-16.

155. Figueras J, Ramos E, Ibanez L, Valls C, Serrano T, Rafecas A, et al. [Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. Long term results]. Med Clin (Barc). 2002;118(11):410-4.

156. Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, Tanaka N, Kuwata K. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. Surgery. 1984;95(5):586-92.

157. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. Hepatology. 1997;26(5):1176-81.

158. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. American journal of surgery. 1995;169(6):589-94.

159. Lo CM, Lai EC, Liu CL, Fan ST, Wong J. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography avoid exploratory laparotomy in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 1998;227(4):527-32.

160. Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. Ann Surg. 1996;223(3):297-302.

161. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2005;25(2):181-200.

162. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. Hepatology. 2013;57(4):1426-35.

163. 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(2):200-7.

164. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceno J, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH]. Med Clin (Barc). 2016;146(11):511.e1-e22.

165. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. J Hepatol. 2012;56 Suppl 1:S75-87.

166. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology. 2001;33(5):1080-6.

167. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. Ann Surg. 2004;240(3):451-9; discussion 9-61.

117

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

168. Bhangui P, Vibert E, Majno P, Salloum C, Andreani P, Zocrato J, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology*. 2011;53(5):1570-9.

169. [Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(2):82-91.

170. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50(1):123-8.

171. 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 Transpl*. 2006;12(8):1260-7.

172. 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;31(3):415-23.

173. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients from the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg*. 2017.

174. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.

175. Kim SJ, Choi MS, Kang JY, Choi DI, Park CK, Gwak GY, et al. Prediction of complete necrosis of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization prior to liver transplantation. *Gut and liver*. 2009;3(4):285-91.

176. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology*. 1998;27(6):1578-83.

177. Okada S. Transcatheter arterial embolization for advanced hepatocellular carcinoma: the controversy continues. *Hepatology*. 1998;27(6):1743-4.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

178. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S179-88.

179. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer*. 1990;66(9):1897-903.

180. Coldwell DM, Stokes KR, Yakes WF. Embolotherapy: agents, clinical applications, and techniques. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1994;14(3):623-43; quiz 45-6.

181. Sigurdson ER, Ridge JA, Daly JM. Intra-arterial infusion of doxorubicin with degradable starch microspheres. Improvement of hepatic tumor drug uptake. *Arch Surg*. 1986;121(11):1277-81.

182. Kwok PC, Lam TW, Chan SC, Chung CP, Wong WK, Chan MK, et al. A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelfoam in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2000;32(6):955-64.

183. Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, Fundakowski CE, Lisker-Melman M, Chapman WC, et al. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(12):1661-6.

184. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46(3):474-81.

185. Rand T, Loewe C, Schoder M, Schmook MT, Peck-Radosavljevic M, Kettenbach J, et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28(3):313-8.

186. Greco G, Cascella T, Facciorusso A, Nani R, Lanocita R, Morosi C, et al. Transarterial chemoembolization using 40 microm drug eluting beads for hepatocellular carcinoma. *World journal of radiology*. 2017;9(5):245-52.

187. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, Matsuoka Y, Uetani M, Ashizawa K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1998;18(3):605-19.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

188. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002;224(1):47-54.

189. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(1):6-25.

190. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(3):212-20.

191. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57(5):1826-37.

192. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138(1):52-64.

193. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140(2):497-507.e2.

194. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008;47(1):71-81.

195. Lopez PM, Villanueva A, Roayaie S, Llovet JM. Neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a critical appraisal. *Liver Transpl*. 2006;12(12):1747-54.

196. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet*. 1998;352(9121):17-20.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

197. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, Zahringer A, Blum HE. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. *Hepatology*. 2007;45(1):9-15.

198. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1535-47.

199. Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology*. 1995;109(3):917-22.

200. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):411-7.

201. 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.

202. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4067-75.

203. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3517-24.

204. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):559-66.

205. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3509-16.

206. Zhu AX, Park JO, Ryou BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

(REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-70.

207. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.

208. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(2):123-32.

209. Williamson SK, Moon J, Huang CH, Guaglianone PP, LeBlanc M, Wolf GT, et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3330-5.

210. Perri F, Lorenzo GD, Scarpati GD, Buonerba C. Anaplastic thyroid carcinoma: A comprehensive review of current and future therapeutic options. *World journal of clinical oncology.* 2011;2(3):150-7.

211. 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(4):378-90.

212. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract.* 2014;68(5):609-17.

213. Abou-Alfa GK, Huitzil-Melendez FD, O'Reilly EM, Saltz LB. Current management of advanced hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2(2):64-70.

214. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.

215. Bruix J MP, Granito A, et al. Survival by pattern of tumor progression during prior sorafenib (SOR) treatment in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the phase III RESORCE trial comparing second-line treatment with regorafenib (REG) or placebo. . *J Clin Oncol.* 2017;35((Suppl4S)).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por:	Fecha:
ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

216. Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, Santoro A. Regorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17(7):567-76.

217. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer. 2017.

218. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2005;40(3):225-35.

219. Kim SE, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Applicability of the BCLC staging system to patients with hepatocellular carcinoma in Korea: analysis at a single center with a liver transplant center. The Korean journal of hepatology. 2011;17(2):113-9.

220. Kikuchi L, Oliveira CP, Alvares-da-Silva MR, Tani CM, Diniz MA, Stefano JT, et al. Hepatocellular Carcinoma Management in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: Applicability of the BCLC Staging System. Am J Clin Oncol. 2016;39(5):428-32.

221. Radu P, Groza I, Iancu C, Al Hajjar N, Andreica V, Sparchez Z. Treatment of hepatocellular carcinoma in a tertiary Romanian center. Deviations from BCLC recommendations and influence on survival rate. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2013;22(3):291-7.

222. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, Worns MA, Cucchetti A, Bolondi L. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. J Hepatol. 2017;67(1):173-83.

223. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2005;129(1):122-30.

224. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. J Hepatol. 2005;43(3):458-64.

225. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. Ann Surg. 2000;232(3):381-91.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

226. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012;56(6):1330-5.

227. Wong SN, Lin CJ, Lin CC, Chen WT, Cua IH, Lin SM. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection for hepatocellular carcinoma in high-risk locations. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(3):W187-95.

228. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology.* 2006;43(5):1101-8.

229. Sartori S, Tombesi P, Macario F, Nielsen I, Tassinari D, Catellani M, et al. Subcapsular liver tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: a prospective comparison with nonsubcapsular liver tumors for safety and effectiveness. *Radiology.* 2008;248(2):670-9.

230. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126(2):460-8.

231. Ahmed F, Perz JF, Kwong S, Jamison PM, Friedman C, Bell BP. National trends and disparities in the incidence of hepatocellular carcinoma, 1998-2003. *Prev Chronic Dis.* 2008;5(3):A74.

232. Borzio M, Dionigi E, Vitale A, Rossini A, Marignani M, Fornari F, et al. Management and prognosis of hepatocellular carcinoma in the elderly: Results of an in-field multicenter cohort study. *Liver Int.* 2017;37(8):1184-92.

233. Poon D, Anderson BO, Chen LT, Tanaka K, Lau WY, Van Cutsem E, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1111-8.

234. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdominal imaging.* 2008;33(5):512-9.

235. Hsu CY, Huang YH, Chiou YY, Su CW, Lin HC, Lee RC, et al. Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 10/09/2017 12:28:38

ENRIQUE QUINTERO CARRION
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

12/09/2017 13:48:50

MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

12/09/2017 14:37:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

04/10/2017 15:49:11

for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. Liver Transpl. 2011;17(5):556-66.

236. Bargellini I, Sacco R, Bozzi E, Bertini M, Ginanni B, Romano A, et al. Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: a prospective cohort study. Eur J Radiol. 2012;81(6):1173-8.

237. Kim JW, Kim JH, Sung KB, Ko HK, Shin JH, Kim PN, et al. Transarterial chemoembolization vs. radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller. Am J Gastroenterol. 2014;109(8):1234-40.

238. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. Gastroenterology. 2006;131(2):461-9.

239. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Kudo M, Matsuyama Y, Kojiro M, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(3):830-7.

240. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33(3):541-51.

241. Shah SA, Smith JK, Li Y, Ng SC, Carroll JE, Tseng JF. Underutilization of therapy for hepatocellular carcinoma in the medicare population. Cancer. 2011;117(5):1019-26.

242. Davila JA, Kramer JR, Duan Z, Richardson PA, Tyson GL, Sada YH, et al. Referral and receipt of treatment for hepatocellular carcinoma in United States veterans: effect of patient and nonpatient factors. Hepatology. 2013;57(5):1858-68.

243. Davila JA, Duan Z, McGlynn KA, El-Serag HB. Utilization and outcomes of palliative therapy for hepatocellular carcinoma: a population-based study in the United States. Journal of clinical gastroenterology. 2012;46(1):71-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

244. Tan D, Yopp A, Beg MS, Gopal P, Singal AG. Meta-analysis: underutilisation and disparities of treatment among patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):703-12.

245. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int.* 2015;35(9):2155-66.

246. Borzio M, Fornari F, De Sio I, Andriulli A, Terracciano F, Parisi G, et al. Adherence to American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: results of an Italian field practice multicenter study. *Future Oncol.* 2013;9(2):283-94.

247. Bolondi L, Cillo U, Colombo M, Craxi A, Farinati F, Giannini EG, et al. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2013;45(9):712-23.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

11. ARTICULO ORIGINAL

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg journal

Original Article

Application of the Barcelona Clinic Liver Cancer therapeutic strategy and impact on survival

Manuel Hernández-Guerra^{1-3*}, Alejandro Hernández-Camba^{1*}, Juan Turnes⁴, Luis Martín Ramos⁵, Laura Arranz¹, José Mera⁴, Javier Crespo⁵ and Enrique Quintero¹⁻³

United European Gastroenterology Journal
2015, Vol. 3(3) 284-293
© Author(s) 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2050640615575971
ueg.sagepub.com
SAGE

Abstract

Background: The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification of hepatocellular carcinoma (HCC) has proved useful in the management of HCC patients. However, BCLC-recommended first-line treatment is not always applicable in clinical practice.

Objective: We performed a multicentre retrospective analysis of reasons for deviation from first-line treatment in 2008–2012.

Methods: One to three-year survival data were analysed using Kaplan-Meier method.

Results: A total of 407 consecutive HCC patients (66.6 ± 3 years, 83% male) with cirrhosis were included. Tumours were detected during surveillance in 53% of patients, grouped as Child-Pugh A (67%), B (25%) and C (8%); and BCLC A (including stage 0, 44%), B (26%), C (15%) and D (15%). In 31% of patients, first-line treatment was not feasible (51% in early stages) due to: technical reasons (74%); patient non-conformity (20%); medical decision (3%); and disease progression (3%). One to three-year survival of patients not receiving the recommended first-line treatment was similar to that of patients treated according to BCLC recommendations (log-rank, $p = 0.229$).

Conclusion: In real-life practice one-third of HCC patients could not receive first-line BCLC treatment. In our cohort of patients, similar short and medium-term survival was observed. Long-term prospective studies are required to determine the best alternative treatment option when BCLC first-line treatment is not feasible.

Keywords

Hepatocellular carcinoma, cirrhosis, chemoembolisation

Received: 9 November 2014; accepted: 26 January 2015

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) currently represents a major complication in cirrhotic patients worldwide.¹ In the last two decades survival has improved due to increased surveillance and early HCC detection which allows potentially curative treatments.² In addition, the management of HCC has been protocolised and scientific societies have elaborated guidelines defining surveillance, diagnosis and therapeutic strategies.^{3,4} These guidelines recommend the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system since it reliably predicts prognosis and outlines the best evidence-based treatment available. This staging system has been validated in different studies.⁵⁻⁷ It includes prognostic variables mainly related to tumour status, liver function and health performance status. All of these variables

permit treatment allocation following a treatment regime. However, first-line treatment options are not

¹Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain

²Institute of Biomedical Technologies and Center of Biomedical Research of the Canary Islands (CIBICAN), University of La Laguna, La Laguna, Spain

³Department of Medicine and Psychiatry, Universidad de La Laguna, La Laguna, Spain

⁴Gastroenterology and Hepatology Unit, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, Spain

⁵Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

*These authors contributed equally to this study.

Corresponding author:

M. Hernández-Guerra, Liver Unit, University Hospital of the Canary Islands, s/n Ofra, 38320, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain.
Email: mhernandezguerra@gmail.com

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 10/09/2017 12:28:38

ENRIQUE QUINTERO CARRION
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

12/09/2017 13:48:50

MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

12/09/2017 14:37:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

04/10/2017 15:49:11

always applied in real-life clinical practice for various reasons, including patient characteristics, tumour-dependent factors or available medical resources. In fact, current clinical practice guidelines specify that such recommendations have to be adapted when dealing with local suboptimal scenarios. Non-application rates range from 10–75% depending on the type of treatment recommended.⁸ Scarce data is available regarding the overall proportions of patients that do not receive the BCLC-recommended treatment,^{9,10} and the resulting impact on survival has not been specifically addressed. The aims of the present study were to evaluate reasons for divergence from BCLC first-line treatment, to assess survival in HCC patients not receiving such treatment, and to determine whether stage migration treatment is useful in terms of survival.

Patients and methods

The study included consecutive HCC patients attended by a gastroenterologist and diagnosed at one of the three participating institutions: a non-referral centre (Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra), a referral centre (Hospital Universitario de Canarias) and a referral centre with a liver transplant program (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla), between January 2008–September 2012 and followed until April 2014. The study was performed in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, and approved by the Clinical Research Ethics Committees of the three hospitals.

We excluded non-cirrhotic patients and clinical trial participants. Liver cirrhosis was diagnosed on the basis of clinical signs, biopsy and/or ultrasound characteristics.

At diagnosis, patients were individually assessed by a multidisciplinary team in each centre and, whenever feasible, assigned to receive one of the following first-line treatment options in accordance with HCC therapeutic guidelines:^{4,11–13} resection, liver transplant, radiofrequency ablation or percutaneous phenolisation (BCLC A), transarterial chemoembolisation (TACE) (BCLC B) or sorafenib treatment (BCLC C). In selected cases with large HCC or TACE contraindications, radioembolisation was performed in accordance with patient or physician decision. Patients included on the waiting list for liver transplant were treated with locoregional procedures as bridging therapy.

All the guideline-recommended treatments were available in the three participating centres, although liver transplant candidates had to be referred to another centre for treatment (except for Hospital Universitario Marqués de Valdecilla). HCC was treated by hepatic lobectomy or segmentectomy. Liver transplantation was assigned following the Milan criteria¹⁴ when the patient met the conditions of abstinence from alcohol,

age under 70 years and absence of severe comorbidity. Percutaneous local ablation under real-time sonographic guidance included radiofrequency therapy (StarBurst XL probe, RITA medical systems Inc., Mountain View, California, USA) and ethanol injection (1–10 ml, 99.5%), according to location, number (≤ 3 nodules) or size of the tumour (≤ 5 cm). Additional sessions were performed until disease control, complications or absence of response were observed. TACE was performed after identifying the tumour-feeding artery, either with lipiodol (Laboratoire Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France) and gelatin sponge particles (Gelfoam, Upjohn, Kalamazoo, Michigan, USA) or with drug-eluting beads (300–500 microns, DC Beads, Biocompatibles UK Ltd, UK) using doxorubicin in both cases. Retreatment was considered every 3–6 months when tumour activity was observed except in cases with symptomatic progression or a history of serious adverse events, extrahepatic spread or contraindication. Patients were grouped for analysis according to application or non-application of BCLC-recommended first-line treatment regardless of whether that involved a curative option or not. Reasons for not applying the BCLC first-line treatment were recorded as: patient non-conformity (the patient refused the proposed treatment option and demanded an alternative treatment), disease progression while on the liver transplant waiting list, medical decision and technical issues including comorbidity (morbid obesity, cardiopulmonary disease, cerebrovascular disease, second active tumour, severe thrombopenia), tumour location (subcapsular, proximity to relevant organs), radiological non-visibility, poor portal blood flow, presence of refractory ascites and large nodule size or multicentricity.

After treatment, all patients underwent regular follow-up as recommended in the guidelines until death from any cause,^{4,11–13} with either computed tomography or magnetic resonance imaging. When recurrence occurred the patient was re-assessed in terms of BCLC staging, and treated accordingly. In cases that were lost to follow-up, the medical record was used to check for date of death.

Statistical analysis

Follow-up length and survival is expressed as median (range) from time of diagnosis. One, two and three-year survival rates were determined using Kaplan–Meier survival curves, and compared using the log-rank test. Quantitative variables are expressed as median and range, and categorical variables as absolute values and proportions. Differences between subgroups were evaluated using chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables, and by Student's *t* test or non-parametric Mann–Whitney *U* test for quantitative variables. Univariate analysis was performed to rule out

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

Table 1. Characteristics of patients according to participating centres

	Global (n = 407)	HUC (n = 103)	HUMV (n = 147)	CHUP (n = 157)	p value
Age (years), median	66.3 (39-90)	67.1 (50-83)	63.0 (42-86)	69.0 (39-90)	0.003
Gender (male), n (%)	337 (83)	87 (84)	124 (84)	126 (80)	0.559
Aetiology					
Ethanol/HCV/both/HBV/others, n	209/103/38/22/35	64/17/6/7/9	72/35/16/12/12	73/51/16/3/14	0.025
Child-Pugh A/B/C, n	271/104/32	67/24/12	101/35/11	103/45/19	0.544
BCLC 0/A/B/C/D, n	16/164/105/62/60	4/45/19/15/20	11/61/38/21/16	1/58/48/26/24	0.032
BCLC A1/A2/A3/ A4, n	14/79/29/42	4/20/8/13	7/33/11/10	3/26/10/19	0.564
ECOG PS 0/1-2/3-4, n	316/52/39	77/14/12	123/12/12	116/26/15	0.191
Uninodular, yes, n (%)	199 (49)	51 (49)	79 (54)	69 (44)	0.231
Nodules ≤ 3, n (%)	306 (75)	82 (80)	106 (72)	118 (75)	0.401
Maximal size, median (mm)	40.2 (10-250)	40.4 (10-120)	42.3 (14-190)	45.8 (10-250)	0.271
a-FP, median (IU/ml)	10 (1.0-513,400)	10 (1.4-60,209)	9.5 (1.5-513,400)	12.2 (1.0-124,831)	0.568
Clinically PHT, no/yes/not available, n	67/313/27	21/74/8	24/109/14	22/130/5	0.075
Platelets, 10 ⁹ /l	113 (17-473)	116 (31-397)	95 (34-399)	108 (17-473)	0.513
Portal vein thrombosis, no, n (%)	342 (84)	79 (77)	123 (84)	140 (90)	0.027
Extrahepatic disease, no/yes/not available, n	386/16/5	91/7/5	144/3/-	151/6/-	0.001
Screening, yes, n (%)	204 (53)	66 (64)	60 (48)	78 (50)	0.033

^a-FP: alpha-fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Classification; CHUP: Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HUC: Hospital Universitario de Canarias; HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; PHT: portal hypertension.

Values are expressed as median (range). Clinical portal hypertension was considered as the presence of varicose veins on endoscopy, ascites or when hepatic venous pressure gradient was higher than 10 mm Hg.

differences between groups with respect to radiologic, biochemical and clinical variables (including treatment centre). The adjusted influence of the therapeutic strategy applied according to BCLC staging was analysed using a Cox proportional hazards model by introducing covariates related with survival in the univariate analysis. Variables with a *p* value < 0.25 at univariate analysis were included in the final multivariate model. The contribution of each significant variable was estimated by the relative hazard of mortality with its 95% confidence interval. Values of *p* < 0.05 were considered significant.

For the analysis of survival of patients grouped according to BCLC first-line treatment application or not, those classified as D (Child-Pugh C not amenable to liver transplant and performance status > 2, *n* = 60) were excluded because they were not susceptible to any treatment option except palliative measures and, if included, would penalise the group of patients that received BCLC recommended treatment.

All statistical analyses were performed using SPSS package version 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

Patient characteristics

Of 414 patients registered, 407 were finally included in the study (seven patients were excluded: four

non-cirrhotic HCC and three clinical trial participants). Patient characteristics of the whole sample and according to participating centre are summarised in Table 1. Patients recruited by different hospitals were similar regarding Child-Pugh and BCLC stage at the time of HCC diagnosis. However, there were slight differences in age, aetiology and diagnosis by screening as expected in a multicentre study that included patients from different geographical areas and subject to different surveillance protocols.

Application of BCLC treatment strategy

In 30.9% of the study population the BCLC first-line treatment was not feasible. Reasons for divergence are shown in Figure 1. Supplementary Material, Figure 1, shows the clinical characteristics of patients not receiving BCLC first-line treatment according to tumour stage. Most divergence occurred in patients with early stage disease (51.5% stage A, 31% B, 17.5% C). Fifty-two patients (42.3%) were changed from a curative treatment to a non-curative treatment, predominantly TACE. Patients treated in accordance with the BCLC strategy received a higher proportion of curative treatments than those who did not (51.8% vs 21.0%; *p* ≤ 0.001), including more liver transplants (41 vs 1 patient; *p* ≤ 0.001). All the patients were prescribed the next second-line treatment in the standard

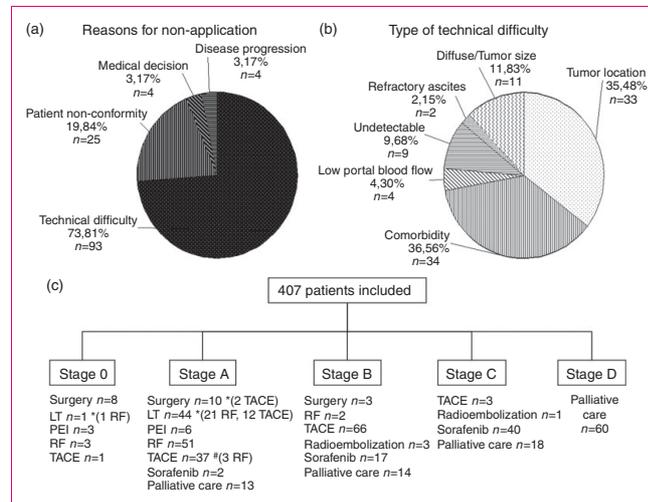


Figure 1. Reasons for non-application of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) therapeutic strategy, type of technical difficulty and final treatment applied for each BCLC stage. One patient on the liver transplant (LT) waiting list died before receiving any treatment. *Radiofrequency (RF) or transarterial chemoembolisation (TACE) were administered before LT or surgery. #RF was administered adjuvant to TACE. PEI: percutaneous ethanol injection.

sequential order according to BCLC classification system, except for eight patients (6%) (from TACE to surgical resection, three patients; TACE to radiofrequency ablation, two patients; and sorafenib treatment to TACE, three patients) due to patient petition and/or medical decision. These patients were also included in the analysis despite not being treated according to BCLC strategy.

Initial treatment finally assigned for patients with HCC was as follows: surgical resection 4.9%, liver transplant 11.1%, percutaneous treatment 16.0%, TACE 26.4%, sorafenib 14.5%, palliative management 25.8% and other (radioembolisation) 1.3%. One patient died while awaiting liver transplantation. Figure 1(c) shows treatments according to BCLC stage. Thirteen patients with early-stage disease did not receive specific treatment (palliative care when symptomatic); five refused any treatment from the beginning and the other eight patients due to technical difficulties and final non-conformity.

Impact on survival

At the end of follow-up, median survival of the 407 patients was 21.8 months (range, 0.2–75.3). Cumulative

one, two and three-year survival rates of the whole cohort were 65.9%, 47.7%, and 37.8%, after a median follow-up of 21.8 months (95% CI: 18.3–26.3). Overall survival according to BCLC stage and treatment received are shown in Figure 2(a) and 2(b), respectively.

On comparing survival according to application of BCLC first-line treatment or not, similar results were found between groups (log-rank $p=0.229$, Figure 3(a)) after a median follow-up of 29.2 months (range, 0.2–75.3). At the end of follow-up, 144 patients of the BCLC-application group (65.2%) and 87 patients of BCLC-non-application group (69%) had died. On comparing survival rates according to BCLC stage (stage A, Figure 3(b); stage B, Figure 3(c); and stage C, Figure 3(d)), no differences were observed. On univariate analysis, no differences were observed in factors related to prognosis and survival in the overall cohort (Table 2) or in BCLC A patients, where the first-line strategy could not be applied in more than half of the patients. Multivariate analysis showed that age, Child-Pugh score and BCLC stage were independent predictors of survival (Table 3).

Patients with stage BCLC A treated with TACE showed similar survival compared with those that received radiofrequency ablation, ethanol injection,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1072388		Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38	
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50	
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11	

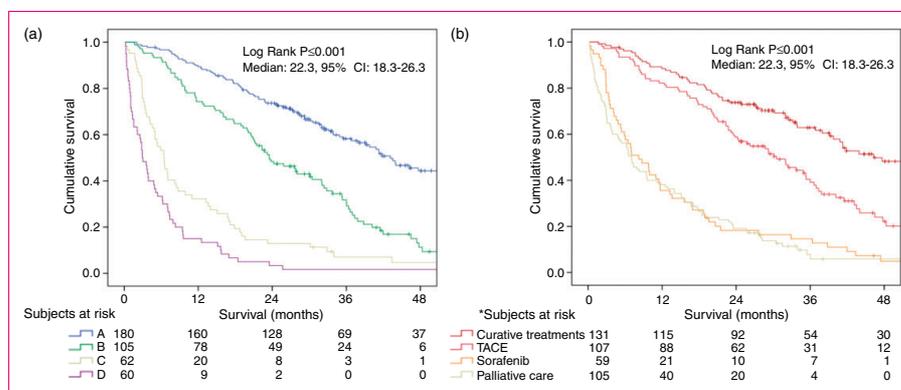


Figure 2. Cumulative survival of patients with hepatocellular carcinoma. (a) Survival according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification and (b) according to type of treatment received. Curative treatment includes liver transplant, surgery resection, radiofrequency and percutaneous ethanol injection. *Kaplan-Meier survival curves for the whole included patients, except for five patients (four patients treated with radioembolisation and one patient died on liver transplant waiting list). CI: confidence interval; TACE: transarterial chemoembolisation.

liver resection or transplant after a median follow-up of 32.0 months (range, 1.2–72.9) (log-rank $p=0.300$, Figure 4(a)). Similar results were obtained on excluding transplant patients from the analysis (log-rank $p=0.847$, Figure 4(b)).

Discussion

The current study showed that in real-life clinical practice up to one third of patients with HCC did not undergo the first-choice treatment recommended by clinical guidelines as a consequence of technical difficulties due to tumour location or patient comorbidity. Our analysis provides further evidence that the BCLC staging system and type of treatment received has good predictive capacity for survival. However, short and medium-term survival rates in our cohort of patients did not differ between patients receiving or not receiving the first-line treatment option.

Most cases of divergence from BCLC first-line treatment involved locoregional treatments. The proportion of HCC patients potentially treatable by locoregional approaches is increasing as screening measures have been applied and therefore the proportion of non-application could dramatically increase. Percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation are effective in controlling tumour progression and improving prognosis.^{15,16} Nevertheless, their use is subject to technical limitations. First, unfavourable tumour locations such as those adjacent to the gastrointestinal

tract, diaphragm or gallbladder carry a high risk of complications and this may discourage use of a percutaneous approach.^{8,17–19} The rate of first-line treatment non-application due to high-risk HCC location ranges from 10 to 25%, which is not irrelevant taking into account that most of these tumours are still at curative stages of development. In addition, recurrence is present in two-thirds of treated cases at five years, so this number could be even higher as new evaluations and treatments are considered during follow-up. In certain cases, when locoregional treatment is firmly considered, combinations of ablative treatments are used to minimise adverse effects resulting in improved outcomes.²⁰ In addition to the risk of complications, radiofrequency ablation is often not feasible in HCC with nearby vessels that hinder or impede tumour exposure to treatment.²¹ On the other hand, highly experienced centres may not impose restrictions based on difficult tumour locations. In this regard no significant differences have been reported in complications or in local tumour progression rate between the percutaneous approach in HCC of difficult locations or not.^{22,23} Nevertheless, special care was taken to avoid difficult location-related complications. In addition, a higher number of procedures was performed in difficult-to-treat nodules and sessions of longer duration were required. Despite the existence of these resource-consuming techniques, our results suggest that the use of second-line treatment options, in extremely difficult cases ineligible for first-line treatment, may provide satisfactory results.

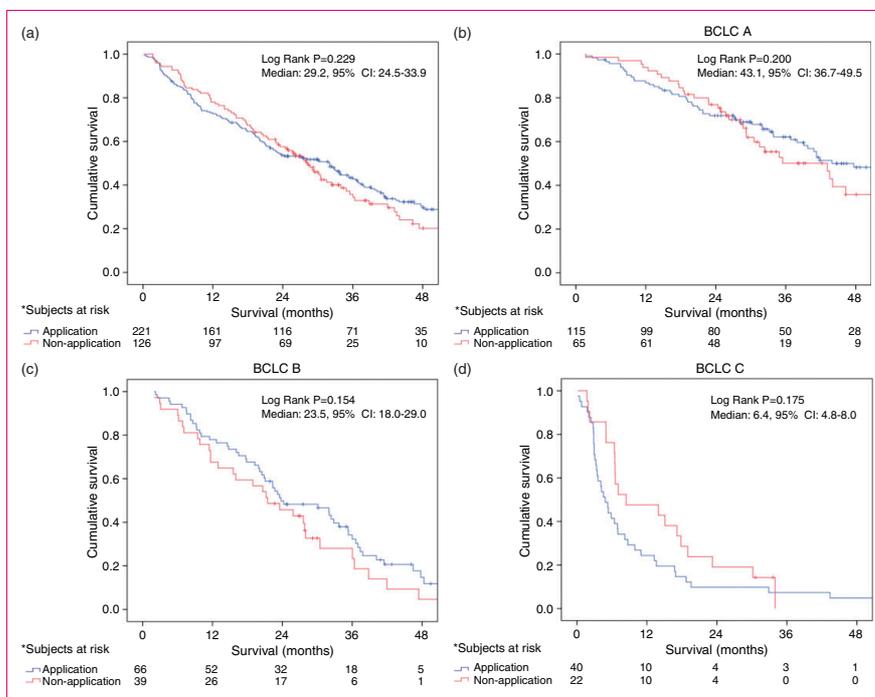


Figure 3. Survival of patients grouped according to application or non-application of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) therapeutic strategy. (a) Global survival curve of patients according to application or non-application of BCLC. Survival in stage BCLC A (b), B (c) and C (d).

*Those classified as BCLC D ($n = 60$) were excluded because they were not susceptible to any treatment option, only palliative measures. CI: confidence interval.

In addition to technical difficulties, comorbidity may also account for some non-application. HCC is more likely to develop in obese patients²⁴ and severe obesity itself may preclude a percutaneous approach or therapies requiring anaesthesia. Diabetes, which is usually also present in metabolic syndrome and associated to non-alcoholic fatty liver disease, is a risk factor for HCC, and vasculopathy may also interfere with treatment options.²⁵ Finally, the increased prevalence of HCC among the elderly may further contribute to first-line non-application as comorbidity increases.^{1,26}

Other factors potentially involved in non-application, although with less impact in our setting, are patient non-acceptance, physician bias regarding the perceived ineffectiveness of certain treatments in particular cases, as well as health resources and restrictive local regulations.²⁷ Undoubtedly, optimal

management of HCC should be aimed at improving access to first-line BCLC recommended treatment. Whenever this approach is unfeasible, our results shed light in terms of outcome.

Notably, most deviations from first-line treatment recommendations occurred in patients with early BCLC stage, which is not surprising given the wide choice of therapeutic options for this stage. In this regard, our results also indicate that TACE was associated with satisfactory survival rates in patients not eligible for curative treatments, corroborating recently reported data.^{19,28-31} Although both lipiodol and bead techniques were performed, our results indicate that TACE may be of value in these cases. Indeed, improved survival using TACE has been attributed to better early and accurate staging and bead chemoembolisation.³²⁻³⁵ However, potential obstacles to TACE application are

Table 2. Clinical features of patients grouped according to application or non-application of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) therapeutic strategy

	Therapeutic strategy applied (n=221)	Therapeutic strategy not applied (n=126)	P value
Age (years), median	66.0 (40-83)	67.1 (42-86)	0.204
Gender (male), n (%)	182 (82)	106 (84)	0.672
Aetiology			
Ethanol/HCV/both/HBV/others, n	108/64/21/11/17	64/34/10/4/14	0.728
Child-Pugh A/B/C, n (%)	167 (76)/ 54 (24)/ -	95 (75)/ 31 (25)/ -	0.972
Child-Pugh score points, median	5.8 (5-10)	5.8 (5-10)	0.921
BCLC 0/A/B/C/D, n	13/102/66/40/-	3/62/39/22/-	0.505
BCLC A1/A2/A3/A4, n	12/49/19/22	2/30/10/20	0.236
ECOG PS 0/1-2/3-4, n (%)	201 (91)/ 20 (9)/-	111 (88)/15 (12)/-	0.396
Uninodular, yes, n (%)	111 (50)	66 (52)	0.699
Nodules ≤ 3, n (%)	171 (77)	104 (82)	0.254
Maximal size, median (mm)	33 (10-190)	32 (11-152)	0.943
Diffuse HCC, yes, n (%)	31 (14)	14 (11)	0.437
a-FP, median (ng/ml)	9.7 (1.5-124831)	9.0 (1.0-98626)	0.304
Clinically PHT, no/yes/not available, n (%)	43(20)/166(75)/12 (5)	19(15)/100 (79)/ 7(6)	0.591
Bilirubin (mg/dl)	1.1 (0.2-9.6)	1.1 (0.3-11.8)	0.983
Albumin (mg/dl)	3.8 (2.1-5.5)	3.7 (2.4-4.6)	0.292
Prothrombin (%)	79 (34-100)	74 (29-100)	0.192
Portal vein thrombosis, no, n (%)	191 (86)	117 (93)	0.068
Extrahepatic disease, no/yes/not available, n	215/5/1	124/1/1	0.556
Screening, yes, n (%)	122 (61)	68 (58)	0.371
Follow-up time, median (months)	26.1 (0.2-74.9)	25.7 (1.7-75.3)	0.187

a-FP: alpha-fetoprotein; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; HBV: hepatitis B virus; HCC: hepatocellular carcinoma; HCV: hepatitis C virus; PHT: portal hypertension. Values are expressed as median (range).

Table 3. Factors independently associated with survival

	RH	95% CI	p value
Age (years)	1.024	1.003-1.044	0.024
Child-Pugh score	1.329	1.155-1.531	0.0001
BCLC B vs A	1.660	1.062-2.595	0.026
BCLC C vs A	4.435	2.733-7.199	0.0001

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CI: confidence interval; RH: relative hazard. The value of the relative hazard indicates the relative risk or the strength of association of each variable adjusted by other significant variables. Values > 1 indicate increased risk of mortality.

non-visibility, size of the nodule, and poor portal blood flow. In any case, individualised evaluation of HCC treatment is mandatory after a first-line option has been ruled out.

Finally, the initially striking finding that 30% of HCC patients did not receive BCLC recommended first-line treatment should be viewed in the context of

worldwide data, or at least those from Western countries, showing underutilisation of recommended HCC treatments.³⁶⁻³⁹ Several studies have evaluated the use of curative and palliative treatments in different types of HCC populations, finding that only one third of patients actually received treatment. More recently, a European study, specifically designed to assess adherence to current guidelines, reported improper assignment to different therapeutic choices in 40% of patients, particularly those with early stage HCC.⁹ The observed results, once again, indicate the need for multidisciplinary expert evaluation⁴⁰ and a flexible treatment choice for HCC patients, which may often diverge from guideline recommendations.⁴¹ In this regard, by assessing the causes of divergence from BCLC recommendations, our study is useful to establish strategies to increase appropriate HCC treatment.

Our findings must be interpreted within the limitations of the study, mainly the retrospective nature of the analysis. Despite similar cumulative survival rates, median follow-up for the entire cohort was

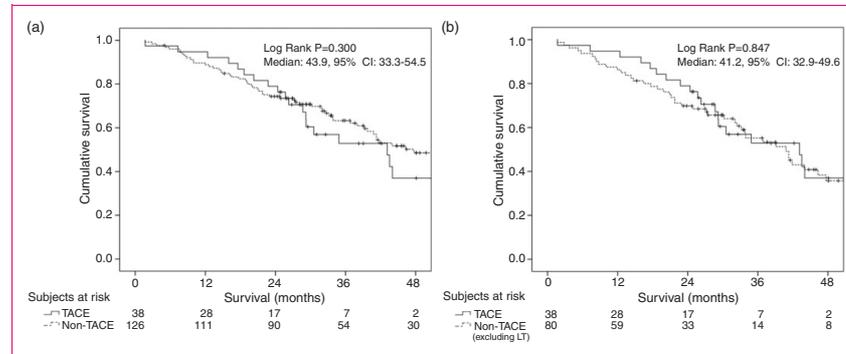


Figure 4. Transarterial chemoembolisation (TACE) and survival in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A. (a) Survival of patients with BCLC stage A hepatocellular carcinoma treated with TACE or curative treatment (radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection, surgery resection and liver transplant); and (b) excluding liver transplant patients. CI: confidence interval.

approximately two years and therefore survival rates over longer periods (e.g. beyond five years) are not available. However, application of first-line therapies, especially transplantation, may have a favourable impact on long-term survival (compared with non-transplanted patients with higher non-HCC cirrhotic-related mortality). However, this large study population very well represents real-life clinical practice with a full spectrum of patients presenting HCC at various evolutionary stages. In addition, our findings are based on a multicentre experience. The three participating centres followed the European Association for the Study of the Liver HCC guidelines and clinical staging of HCC was well defined according to the BCLC strategy. Besides, all patients were enrolled within a short period, just after the latest guidelines update and treated homogeneously according to the current state of the art. Secondly, alternative treatment options are less frequently applied as stages advance, so the statistical power of our results for patients with BCLC B and C is limited due to the small sample size.

In conclusion, one third of patients with HCC did not receive the first-line treatment recommended in current guidelines. The main reasons for deviation were technical difficulties due to tumour location and patient comorbidity. Short and medium-term survival in these patients was not affected in our cohort of patients, probably due to the successful use of alternative approaches, especially TACE in selected patients not eligible for curative treatments. Prospective studies with long term follow-up are required to determine the best second-line or alternative treatment option when BCLC first-line treatment is not feasible.

Funding

M. Hernández-Guerra is the recipient of a research grant from Instituto de Salud Carlos III (FIS1914/10) and Programa de Intensificación de Actividad Investigadora (INT10/173).

Conflict of interest

The authors declare they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors wish to thank the members of the multidisciplinary teams involved in HCC management in each centre and the 'Fundación para la Investigación Biomédica Rafael y Clavijo' for editorial support and Alejandro Jimenez for statistical analysis support.

References

1. El-Serag HB and Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
2. El-Serag HB, Mason AC and Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 62–65.
3. Bruix J and Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
4. Bruix J and Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022.
5. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707–716.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 1072388		Código de verificación: 6dfCw9LB
Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38	
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50	
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11	

6. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44: 723–731.
7. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 597–604.
8. Ebara M, Okabe S, Kita K, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: Therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005; 43: 458–464.
9. Borzio M, Fornari F, De S, et al. Adherence to American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: Results of an Italian field practice multicenter study. *Future Oncol* 2013; 9: 283–294.
10. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698–711.
11. Forner A, Ayuso C, Isabel RM, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 272–287.
12. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908–943.
13. Forner A, Llovet JM and Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245–1255.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
15. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122–130.
16. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235–240.
17. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232: 381–391.
18. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234: 961–967.
19. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56: 1330–1335.
20. Wong SN, Lin CJ, Lin CC, et al. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection for hepatocellular carcinoma in high-risk locations. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: W187–W195.
21. Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1267–1274.
22. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006; 43: 1101–1108.
23. Sartori S, Tombesi P, Macario F, et al. Subcapsular liver tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: A prospective comparison with nonsubcapsular liver tumors for safety and effectiveness. *Radiology* 2008; 248: 670–679.
24. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–1638.
25. El-Serag HB, Tran T and Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–468.
26. Ahmed F, Perz JF, Kwong S, et al. National trends and disparities in the incidence of hepatocellular carcinoma, 1998–2003. *Prev Chronic Dis* 2008; 5: A74.
27. Poon D, Anderson BO, Chen LT, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: Consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1111–1118.
28. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: Midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdom Imaging* 2008; 33: 512–519.
29. Hsu CY, Huang YH, Chiou YY, et al. Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A propensity score analysis. *Liver Transpl* 2011; 17: 556–566.
30. Bargellini I, Sacco R, Bozzi E, et al. Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: A prospective cohort study. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1173–1178.
31. Kim JW, Kim JH, Sung KB, et al. Transarterial chemoembolization vs. radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(8): 1234–1240.
32. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46: 474–481.
33. Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461–469.
34. Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Propensity score analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 830–837.
35. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 541–551.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

36. Shah SA, Smith JK, Li Y, et al. Underutilization of therapy for hepatocellular carcinoma in the medicare population. *Cancer* 2011; 117: 1019–1026.
37. Davila JA, Duan Z, McGlynn KA, et al. Utilization and outcomes of palliative therapy for hepatocellular carcinoma: A population-based study in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 71–77.
38. Davila JA, Kramer JR, Duan Z, et al. Referral and receipt of treatment for hepatocellular carcinoma in United States veterans: Effect of patient and nonpatient factors. *Hepatology* 2013; 57: 1858–1868.
39. Tan D, Yopp A, Beg MS, et al. Meta-analysis: Underutilisation and disparities of treatment among patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 703–712.
40. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1287–1295.
41. Bolondi L, Cillo U, Colombo M, et al. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 712–723.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1072388

Código de verificación: 6dfCw9LB

Firmado por: ALEJANDRO HERNANDEZ CAMBA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 10/09/2017 12:28:38
ENRIQUE QUINTERO CARRION UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 13:48:50
MANUEL NICOLAS HERNANDEZ GUERRA DE AGUILAR UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/09/2017 14:37:15
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	04/10/2017 15:49:11