



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL EN EL TRATAMIENTO DEL
CARCINOMA HEPATOCELULAR EN ESTADIO INTERMEDIO. ESTUDIO DE
LOS FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA

Memoria presentada por Inmaculada Ortiz Polo

para optar al grado de Doctor

Programa de Doctorado en Medicina

Valencia 2014

Departament de Medicina

Universitat de València

Tesis Doctoral dirigida por Eduardo Moreno Osset y Adolfo del Val Antoñana



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

EDUARDO MORENO OSSET, Profesor Titular del Departamento de Medicina en la Universidad de Valencia y ADOLFO DEL VAL ANTOÑANA, Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia.

HACEMOS CONSTAR:

Que la memoria titulada “La quimioembolización transarterial en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio. Estudio de los factores predictivos de supervivencia” presentada por INMACULADA ORTIZ POLO para optar al grado de Doctor se ha realizado bajo nuestra dirección, y al considerarla concluida, autorizamos su presentación para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos firmamos la presente.

Valencia 2014

Dr. Eduardo Moreno Osset

Dr. Adolfo del Val Antoñana

Directores de la tesis

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que de muy distintas maneras han colaborado en la realización de esta tesis:

En especial a mis dos directores de tesis, a Adolfo y Eduardo, que con sus constantes y certeros aportes he podido lograr la finalización de este trabajo.

A Chema Tenías por su inestimable y siempre cercana ayuda en la realización del análisis estadístico.

A los magníficos equipos de Radiología, Oncología y Farmacia del Hospital Dr. Peset; sin su trabajo tan bien realizado no habría sido posible recabar todos los datos necesarios de los que se nutre este trabajo de investigación.

Finalmente y no por menos importante, a mi familia y amigos, que siempre me han animado y apoyado en esta tarea, y que por ello no les he podido dedicar todo el tiempo que hubiera deseado y que se merecen.

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN.....	15
1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR	17
1.1. EPIDEMIOLOGÍA	19
1.2. DETECCIÓN PRECOZ DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	23
1.2.1. POBLACIÓN DE RIESGO.....	24
1.2.1.1. INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	24
1.2.1.2. INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	25
1.2.1.3. COINFECCIÓN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	26
1.2.1.4. CIRROSIS DE ETIOLOGÍA NO VIRAL	26
1.2.1.5. HEPATITIS VIRAL CRÓNICA TRATADA	28
1.2.1.5.1. HEPATITIS CRÓNICA POR VHB.....	28
1.2.1.5.2. HEPATITIS CRÓNICA POR VHC	28
1.2.1.6. OTROS FACTORES PREDICTIVOS DE CHC	29
1.2.2. VIGILANCIA DE PACIENTES EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO.....	30
1.2.3. PRUEBAS PARA LA VIGILANCIA	30
1.3. DIAGNÓSTICO DEL CHC	35
1.3.1. MARCADORES TUMORALES.....	35
1.3.2. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	36

1.3.3. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.....	41
1.4. EVALUACIÓN PRONÓSTICA	50
1.4.1. SISTEMAS PARA ESTADIAJE DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR	50
1.4.2. EVALUACIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL	53
1.5. OPCIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES	53
1.5.1. RESECCIÓN HEPÁTICA	56
1.5.2. TRASPLANTE HEPÁTICO.....	59
1.5.3. TRATAMIENTOS LOCALES ABLATIVOS	63
1.5.4. TERAPIAS INTRAARTERIALES.....	65
1.5.4.1. EMBOLIZACIÓN ARTERIAL (EA)	66
1.5.4.2. QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (QETA).....	66
1.5.4.3. TERAPIAS MIXTAS: RADIOFRECUENCIA-QETA.....	67
1.5.4.4. RADIOEMBOLIZACIÓN.....	67
1.5.5. QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA.....	68
1.5.5.1. SORAFENIB	69
1.5.5.2. OTRAS TERAPIAS MOLECULARES DIRIGIDAS	71
1.5.5.3. OTRAS TERAPIAS SISTÉMICAS	72
1.6. ESTRATEGIA ACTUAL DE ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. EL SISTEMA DE BARCELONA	73
2. LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL Y SU ADECUADA APLICACIÓN EN LA TERAPIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR	77

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	91
1. HIPÓTESIS.....	93
2. OBJETIVOS.....	94
2.1. OBJETIVOS PRIMARIOS.....	95
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	95
III. MATERIAL Y MÉTODO	97
1. DISEÑO Y PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.....	99
1.1. PACIENTES	99
1.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO	102
1.2.1. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO.....	102
1.2.2. PROTOCOLO TERAPÉUTICO	108
2. VARIABLES ANALIZADAS	114
3. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	117
3.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	117
3.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	117
3.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	118
3.4. ANÁLISIS INFERENCIAL	118
3.4.1. ANÁLISIS BIVARIANTE	118
3.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	119

IV. RESULTADOS	121
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	123
2. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES	126
3. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.....	130
3.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ACTUARIAL	130
3.2. FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA.....	133
3.3 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	136
3.4. FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	139
4. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA	141
4.1. RESPUESTA COMPLETA Y FACTORES PREDICTIVOS	141
4.2. RESPUESTA OBJETIVA Y FACTORES PREDICTIVOS	141
5. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA.....	144
5.1. MORTALIDAD	144
5.2. FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD	144
V. DISCUSIÓN	147
VI. RESUMEN	165
VII. CONCLUSIONES	169
VIII. BIBLIOGRAFÍA	173

RELACIÓN ALFABÉTICA DE SIGLAS

AASLD: del inglés, American Association for the Study of the Liver Diseases

AFP: Alfafetoproteína

BCLC: del inglés, Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC: Carcinoma hepatocelular

CI: Colangiocarcinoma intrahepático

CLIP: del inglés, Cancer of the Liver Italian Program

DEB-TACE: del inglés, Drug Eluting Beads-Transarterial Chemoembolization

EA: Embolización arterial

EASL: del inglés, European Association for the Study of the Liver

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

ECOG: del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group

EF: Estado funcional

F: Frech

FA: Fosfatasa alcalina

G: Gauge

GPT: Transaminasa glutámico pirúvica

GGT: Gamma glutamil transferasa

GPVH: Gradiente de presión venosa hepática

HSP-70: del inglés, Heat Shock Protein 70

HALT-C: del inglés, Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis

IPE: Inyección percutánea de etanol

INR: del inglés, International Normalized Ratio

JIS: del inglés, Japan Integrated Staging

LHI: Lóbulo hepático izquierdo

MELD: del inglés, Model of End-Stage Liver Disease

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIVKA –II: del inglés, Protein Induced by Vitamin K Absence

PC: Progresión clínica

PE: Progresión de enfermedad

PR: Progresión radiológica

QETA: Quimioembolización transarterial

RF: Radiofrecuencia

RM: Resonancia magnética

SHARP: del inglés, Sorafenib Hepatocarcinoma Assessment Randomized Protocol

RC: Respuesta completa

RO: Respuesta objetiva

RP: Respuesta parcial

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

TC: Tomografía computarizada

TCMD: Tomografía computarizada multidetector

TH: Trasplante hepático

TNM: del inglés, Tumor Node Metastasis

TPR: Tiempo a la progresión radiológica

TS: Tiempo de supervivencia

UCSF: del inglés, University of California, San Francisco

UNOS: del inglés: United Network for Organ Sharing

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VPP: valor predictivo positivo

I. INTRODUCCIÓN

**1. ANTECEDENTES Y ESTADO
ACTUAL DEL TRATAMIENTO
DEL CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de hígado es una de las patologías más relevantes de la Hepatología actual como lo demuestra el hecho de que desde hace bastantes años, en prácticamente todos los servicios hospitalarios existen uno o varios hepatólogos con especial dedicación al cribado, diagnóstico y tratamiento de los tumores hepáticos. El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente. En los próximos años es muy probable que todavía haya que dedicar más recursos a esta área al estimarse que se va a producir un incremento progresivo de su incidencia. En efecto, si bien se espera un descenso de hepatopatías como la relacionada con el virus de la hepatitis C (VHC), la incidencia de CHC se ha ido incrementado a nivel mundial.¹ Actualmente se considera que es la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera causa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer, que origina 600.000 muertes anuales.² Además, datos procedentes de nuestro propio país indican que también en España se ha producido un incremento de la incidencia de este tumor.³ Por otro lado, se considera al CHC como la causa de muerte más frecuente en pacientes con cirrosis hepática.⁴

El CHC afecta de forma casi exclusiva a sujetos con enfermedad hepática crónica que han desarrollado una cirrosis hepática. La mejor fuente de información sobre la incidencia de los cánceres más frecuentes es la base de datos mundial de cáncer conocida como GLOBOCAN, que recoge los datos de los registros de cáncer y es mantenida por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.⁵ En su último informe se estimó que en 2002 el 82% de los cánceres hepáticos se registraron en países en vías de desarrollo y el 55% solo en China. La distribución mundial es muy heterogénea y depende de la prevalencia de los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta neoplasia. La incidencia es máxima en el Sudeste asiático y en África

subsahariana. En estas zonas, los casos se hallan en relación con el virus de la hepatitis B (VHB) y la incidencia es mayor de 20 casos por cada 100.000 habitantes por año. El sur de Europa presenta una incidencia intermedia (5-10 casos por cada 100.000 habitantes por año) y en el norte de Europa y América la incidencia es baja, con 5 casos por cada 100.000 habitantes por año.⁶

El CHC es mucho más común en hombres que en mujeres. Según los datos de GLOBOCAN de 2002 la razón hombre/mujer fue 2,4 y esta razón resultó incluso más elevada en áreas de alta incidencia.

El cáncer hepático es una enfermedad compleja asociada a diversos factores y cofactores de riesgo. En la mayoría de pacientes el tumor asienta sobre una cirrosis hepática y las causas más frecuentes de la hepatopatía se corresponden con los factores de riesgo para el CHC. En los últimos años se han evidenciado cambios epidemiológicos en diversas áreas. En países donde la infección crónica por el VHB es la principal causa de CHC, como Taiwán, la incidencia ha descendido debido a la implantación universal de la vacunación contra el VHB.⁷ Por el contrario, la incidencia ha aumentado en países como el Reino Unido,⁸ Canadá⁹ y Estados Unidos,¹ lo que refleja probablemente la diseminación de la infección crónica por el VHC. En países en los que la epidemia por VHC apareció más tempranamente, como Japón, la incidencia ha alcanzado su meseta. Mundialmente, el principal factor de riesgo de CHC es el VHB asociado o no a aflatoxina. Sin embargo, en Europa y América, los factores de riesgo más frecuentemente asociados al CHC son la infección crónica por VHC y el consumo crónico de etanol.

Los pacientes con sobrecarga férrica tienen un mayor riesgo de CHC.¹⁰ La alteración del metabolismo del hierro que se ve en la hemocromatosis hereditaria (HH) conduce a un almacenamiento excesivo de hierro en el

hígado. Estudios poblacionales y de casos y controles han demostrado que el diagnóstico de la HH confiere un riesgo constante y marcadamente elevado para el desarrollo de CHC.^{11,12}

En ausencia de HH, pacientes con exceso de hierro corporal total secundario a otras causas también tienen un mayor riesgo de CHC.¹³ Condiciones tales como la talasemia β ¹⁴ o la sobrecarga de hierro en personas de ascendencia africana se asocian con un aumento del riesgo de CHC.¹³ Independientemente de la etiología, la sobrecarga de hierro no es una condición benigna y una vez reconocida, debe llevarse a cabo la vigilancia de CHC.

En el 15-50% de los nuevos casos de CHC la etiología de la hepatopatía crónica es desconocida.¹⁵ Hay una evidencia creciente de que la esteatohepatitis no alcohólica es la causa de una gran proporción de cirrosis criptogénica. El síndrome metabólico (combinación de insulinoresistencia, hipertensión, dislipemia y obesidad) se ha reconocido como una causa de enfermedad hepática grasa no alcohólica, cirrosis y CHC.¹⁶ La sobrecarga férrica asociada a la cirrosis, secundaria a esteatohepatitis, aumenta el riesgo de CHC y la diabetes y la obesidad son factores de riesgo independientes del desarrollo de CHC.¹⁷

En todas las áreas geográficas el riesgo de CHC varía según el grado de afectación hepática: es menor al 1% anual en sujetos con hepatitis crónica sin fibrosis significativa y se incrementa al 3-7% anual en sujetos con cirrosis.¹⁸ Una vez establecida la cirrosis hepática, el riesgo de desarrollar CHC continúa a pesar de obtener una respuesta vírica persistente tras el tratamiento.¹⁹ Cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática (hemocromatosis hereditaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, síndrome metabólico) debe considerarse un factor de riesgo para CHC.

En los últimos años se ha demostrado que la diabetes mellitus, la obesidad,²⁰ la dislipemia²¹ y el tabaco²² se asocian a un incremento de muerte relacionada con el CHC. El consumo de café disminuye el riesgo.²³ Los suplementos vitamínicos y la medicina alternativa no tienen ninguna eficacia preventiva del CHC.²⁴

La prevención eficaz de la muerte por CHC debe conseguirse al evitar la adquisición de los factores de riesgo. La vacuna frente al VHB ha demostrado su eficacia,⁷ mientras que la infección por VHC, la ingesta de aflatoxina, el consumo de alcohol o el síndrome metabólico pueden prevenirse mejorando las condiciones socio-sanitarias de los ciudadanos y promoviendo hábitos de vida saludables. Cuando el factor de riesgo ya se ha adquirido, la única opción preventiva es evitar la progresión a cirrosis mediante la administración de tratamiento antivírico^{25,26} y el abandono de los hábitos que implican un riesgo aumentado. Varios estudios han demostrado que la replicación del VHB incrementa el riesgo de CHC,²⁷ por lo que el tratamiento antivírico debería traducirse en la disminución de la progresión de la enfermedad hepática y en la reducción del desarrollo de CHC a largo plazo. Si el tratamiento antivírico no logra erradicar la infección vírica o inhibir de forma persistente su replicación no hay ningún agente que evite de forma eficaz la evolución a cirrosis con riesgo de CHC; por tanto, la prevención primaria del CHC sería la medida más eficaz.

Aunque resulta difícil realizar una predicción precisa de los cambios epidemiológicos de esta enfermedad, algunos expertos han sugerido que la incidencia global continuará aumentando en los próximos años hasta alcanzar una meseta en el periodo 2015 a 2020.²⁸ Posteriormente se espera un descenso debido, al menos en parte, a la mejoría en el control de la infección por los virus de la hepatitis B y C. Sin embargo, aunque la contribución de estos virus pueda disminuir, otros factores de riesgo como la diabetes y la

obesidad se incrementarán, lo que suscita dudas sobre la verdadera tendencia de la incidencia del CHC.

1.2 DETECCIÓN PRECOZ DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

La vigilancia de los sujetos con factores de riesgo para detectar precozmente el desarrollo de CHC y mejorar la supervivencia, es una estrategia que ha sido ampliamente aceptada a pesar de que, hasta hace poco tiempo, no disponíamos de evidencia sobre su beneficio real. En China se llevó a cabo un estudio controlado y aleatorizado de vigilancia frente a no vigilancia que incluyó a 18.816 pacientes con marcadores de infección actual o pasada por virus de la hepatitis B. Se realizó mediante ecografía y determinación de alfafetoproteína (AFP) practicadas semestralmente y demostró un beneficio sobre la supervivencia en el grupo sometido a vigilancia con una reducción de la mortalidad del 37%.²⁹ Desafortunadamente, no disponemos de ensayos controlados aleatorizados realizados en otras áreas geográficas con una menor prevalencia de CHC y es altamente improbable que puedan ser realizados en países occidentales por claros motivos éticos.

El objetivo fundamental de los programas de vigilancia es conseguir una reducción de la mortalidad mediante la detección de tumores lo más precozmente posible, es decir, tumores con un diámetro inferior a 3 centímetros y preferiblemente menores de 2 cm. En estos programas se incluye a aquellos pacientes asintomáticos considerados como de "alto riesgo", porque cuando el tumor se detecta por sus síntomas tiene muy mal pronóstico, con una supervivencia estimada a los 5 años inferior al 10%.³⁰ Por el contrario, los CHC de pequeño tamaño, detectados en los programas de vigilancia, tienen una

mayor supervivencia porque se pueden tratar mediante terapias potencialmente curativas como la resección quirúrgica y el trasplante hepático, que llegan a alcanzar supervivencias libres de enfermedad a los 5 años por encima del 50%.^{31,32}

1.2.1 POBLACIÓN DE RIESGO

El CHC es una enfermedad compleja que, como se ha indicado anteriormente, se asocia a una multitud de factores y cofactores de riesgo.²⁴ En la mayoría de pacientes el CHC se precede de cirrosis hepática y cualquier enfermedad que genere una cirrosis se ha establecido como un factor de riesgo de desarrollo de CHC.

1.2.1.1. INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

El principal factor de riesgo de CHC a nivel mundial es el VHB y se le considera responsable del 50-80% de todos los casos del mundo.³³ En un estudio prospectivo realizado en Taiwan, la incidencia anual en portadores inactivos se estimó en 0,5% y se incrementó hasta el 2,5% en pacientes con cirrosis hepática.³⁴ En Norteamérica la incidencia de CHC en portadores del VHB ha resultado muy variable. En un estudio realizado por Villeneuve et al no se detectó ningún CHC en una cohorte de infectados seguidos a lo largo de un periodo de 16 años.³⁵ Mc Mahon et al estimaron una incidencia del 0,26% por año en un estudio de infectados por VHB realizado en Alaska.³⁶ Por el contrario, en Europa entre los infectados por VHB solo se ha detectado CHC en pacientes con cirrosis hepática establecida.³⁷ En portadores del VHB caucasianos sin cirrosis y hepatitis inactiva, es decir con una transaminasa

glutámico pirúvica (GPT) persistentemente normal y una viremia baja, la incidencia de CHC es demasiado baja y la vigilancia realmente no sería necesaria.³⁸ Sin embargo, existen factores que deben ser tenidos en cuenta, como la edad avanzada, la persistencia de replicación viral, la coinfección por VHC o por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la presencia de otras hepatopatías especialmente la alcohólica o incluso la enfermedad por depósito de grasa no alcohólica. El genotipo del VHB es otro factor que puede influir en el riesgo de cáncer hepático, probablemente por la diferente duración y severidad de la inflamación que condiciona cada genotipo a lo largo del tiempo. De este modo, el genotipo A parece de menor riesgo que el D, ambos más frecuentes en Europa y el medio Este.³⁹ El genotipo C es de mayor riesgo que el B, ambos son los más prevalentes en Asia.⁴⁰

1.2.1.2. INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

El riesgo de CHC en pacientes con infección crónica por VHC es más alto en pacientes que presentan cirrosis hepática.⁴¹ Tan solo existe un único estudio prospectivo de riesgo de CHC realizado en Taiwan sobre una población de 12.008 hombres. La mera presencia de anticuerpos frente a VHC supuso un incremento 20 veces mayor de riesgo de CHC frente a los anti VHC negativos.⁴² Los sujetos infectados por VHC que no presentan cirrosis hepática tienen un menor riesgo de desarrollar CHC.⁴³

A la luz de nuestro conocimiento actual, todos los pacientes con cirrosis hepática por VHC deben ser sometidos a vigilancia periódica de CHC.

Los pacientes con cirrosis por VHB o VHC que aclaran el virus espontáneamente o con tratamiento antiviral probablemente reducen su riesgo de CHC. La reducción de riesgo ha sido cuantificada para el VHC¹⁹ y es

probable que no sea inmediata y se vaya incrementando con el tiempo. Esto plantearía la duda de si realmente la vigilancia de estos pacientes podría tener en algún momento una relación coste-eficacia desfavorable. Sin embargo, como no disponemos de ninguna información certera, los pacientes tratados con éxito frente al VHC deben continuar la vigilancia de CHC.

1.2.1.3. COINFECCIÓN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Los pacientes coinfectados por el VIH y VHB o VHC pueden presentar una progresión más rápida de su hepatopatía⁴⁴ y cuando se ha alcanzado el estadio de cirrosis hepática tienen un mayor riesgo de presentar CHC.⁴⁵ El estudio MORTAVIC (del inglés: *Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients*) evidenció que el CHC fue el responsable del 25% de todas las muertes en la era posterior a la terapia antirretroviral altamente supresiva.⁴⁶ Además, se ha descrito que el tumor es más agresivo en estos pacientes coinfectados lo que podría suscitar dudas sobre la eficacia real de someterlos a vigilancia. No obstante, mientras no dispongamos de evidencias que confirmen este extremo, se debe continuar la vigilancia convencional. De este modo, los criterios para incluir a pacientes coinfectados en programas de vigilancia serían los mismos que para los mono infectados; es decir, basados en el estadio y el grado de su hepatopatía.⁴⁷

1.2.1.4. CIRROSIS DE ETIOLOGÍA NO VIRAL

La incidencia de CHC en cirrosis hepática de causa no viral no se conoce con demasiada precisión. La mayoría de estudios de incidencia en

cirrosis alcohólica fueron realizados en la época previa a la identificación del VHC. Sin embargo, actualmente se considera incuestionable que la cirrosis alcohólica es un factor de riesgo de primer orden para el desarrollo de CHC y en una serie representó el 32% de todos los hepatocarcinomas.⁴⁸ En un estudio de registro realizado en Estados Unidos que recogió 1.325 pacientes diagnosticados de CHC entre 1996 y 1999, el 40% se consideraron idiopáticos lo que sugiere que otros factores etiológicos como diabetes mellitus o esteatohepatitis no alcohólica pudieron estar involucrados en el desarrollo de CHC.⁴⁹ En efecto, en los últimos años ha quedado establecido que la esteatohepatitis no alcohólica es otra causa de cirrosis hepática y también de CHC.^{50,17} Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio que haya permitido evaluar la incidencia de CHC en la cirrosis hepática de origen en esteatohepatitis. El caso es que esta etiología ha sido encontrada en series de pacientes con CHC,⁵¹ pero como la incidencia es desconocida resulta imposible saber si la vigilancia resultaría coste-efectiva. Aunque no se puedan realizar recomendaciones, parece previsible que la vigilancia de la cirrosis hepática de esta etiología resulte beneficiosa.

Los pacientes con HH que presentan cirrosis hepática establecida tienen un riesgo elevado de desarrollar CHC y el riesgo relativo se estima en torno a 20.¹² La incidencia de CHC es lo suficientemente alta (3-4% por año) para incluir a estos pacientes en programas de vigilancia. La incidencia de CHC en cirrosis biliar primaria estadio IV es similar a la ocasionada por VHC.⁵² Recientemente se ha sugerido que el riesgo de CHC en cirrosis autoinmune es también lo suficientemente elevado como para justificar la vigilancia; la incidencia anual se ha estimado en 1,1%.⁵³ Según la AASLD (del inglés: *American Association for the Study of the Liver Diseases*) se considera que es coste-efectivo realizar vigilancia de CHC cuando la incidencia anual es igual o superior a 1,5%. Aunque la incidencia del CHC en la cirrosis autoinmune está

muy cercana al punto de corte recomendado por la AASLD, no es posible realizar una clara recomendación para realizar la vigilancia.⁴⁷

1.2.1.5. HEPATITIS VIRAL CRÓNICA TRATADA

1.2.1.5.1. HEPATITIS CRÓNICA POR VHB

Diversos estudios realizados en Europa han sugerido que la terapia con interferón de la hepatitis crónica por virus B mejora la supervivencia y reduce la incidencia de CHC.⁵⁴ Asimismo, un estudio realizado en Taiwan demostró que la terapia exitosa con interferón se asoció con una reducción en la incidencia de CHC.⁵⁵ Por el contrario, un estudio realizado en Hong Kong que incluyó un elevado número de pacientes seguidos durante un periodo más prolongado de tiempo no consiguió demostrar reducción de la incidencia de CHC en el grupo tratado.⁵⁶ En definitiva, se desconoce si la reducción del riesgo en pacientes tratados con éxito haría innecesaria continuar la vigilancia. Parece razonable que si el paciente era considerado susceptible de vigilancia antes del tratamiento continúe siéndolo incluso después de que la terapia haya conseguido la seroconversión o la reducción de la actividad inflamatoria. Los pacientes con cirrosis por virus B que consiguen eliminar el virus espontáneamente o con la terapia, probablemente hayan reducido el riesgo de CHC, pero esa reducción no ha sido cuantificada. Por lo tanto, estos pacientes deberán continuar siendo sometidos a vigilancia.

1.2.1.5.2. HEPATITIS CRÓNICA POR VHC

Se han publicado diversos estudios para evaluar el efecto de la terapia frente a la hepatitis C sobre la incidencia de CHC. Un estudio controlado y

aleatorizado, realizado en Japón, sugirió que la incidencia se redujo tanto en respondedores como en no respondedores a interferón.⁵⁷ Lamentablemente, estos esperanzadores resultados no concuerdan con los obtenidos en un ensayo previo procedente de Francia.⁵⁸ Los resultados de estos y otros estudios fueron recogidos en un metaanálisis que concluyó que el beneficio lo lograron tan solo aquellos pacientes con respuesta viral sostenida, e incluso en este grupo la reducción de riesgo fue pequeña.⁵⁹ Por lo tanto, no disponemos de información sobre si la terapia de la hepatitis C elimina por completo el riesgo de CHC. De este modo, los pacientes con cirrosis hepática que han conseguido el aclaramiento viral tras la terapia deben continuar la vigilancia. Sí que parece más evidente que los pacientes que aclaran el virus antes de desarrollar cirrosis tienen una muy baja probabilidad de desarrollar CHC por lo que en ellos no estaría justificada la vigilancia.

1.2.1.6. OTROS FACTORES PREDICTIVOS DE CHC

Se han señalado otros factores que incrementan la probabilidad de presentar CHC, como la elevación de los niveles de AFP,⁶⁰ la presencia de nódulos macrorregenerativos⁶¹ y la presencia de displasia en la biopsia hepática.⁶² Aunque en estos pacientes pueda existir un riesgo inmediato mayor de CHC, representan un grupo que ya suele estar incluido en programas de vigilancia por la propia enfermedad de base (cirrosis hepática o hepatitis crónica viral). Por ello, la presencia de estos factores de riesgo no conlleva en la práctica un cambio en la estrategia de vigilancia.

1.2.2 VIGILANCIA DE PACIENTES EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante hepático deben ser cribados para CHC para intentar detectar tumores pequeños susceptibles de terapias curativas y también para identificar a aquellos pacientes que desarrollan un cáncer hepático que excede los criterios para trasplante. Además, con arreglo a los criterios actuales UNOS (del inglés: *United Network for Organ Sharing*) la aparición de un CHC otorga prioridad para el trasplante tal y como se practica en otros países como Estados Unidos.

1.2.3 PRUEBAS PARA LA VIGILANCIA

Las pruebas disponibles actualmente para la detección precoz del CHC son de 2 tipos: serológicas y radiológicas. De las **pruebas serológicas** la más ampliamente estudiada es la determinación de la concentración plasmática de AFP, que según el punto de corte seleccionado para el diagnóstico tiene una sensibilidad del 17-65%, una especificidad del 80-99% y un valor predictivo positivo (VPP) del 25-75% (Tabla 1). Se ha establecido un punto de corte de 20 ng/ml como el que ofrece un mejor balance entre sensibilidad y especificidad;⁶³ sin embargo, con este punto de corte la sensibilidad es solo del 60% lo que supone dejar de diagnosticar un 40% de pacientes con CHC. Si se incrementa el punto de corte se consigue detectar una proporción más pequeña de tumores de modo que si es superior a 200 ng/ml la sensibilidad cae al 22%. La especificidad y la sensibilidad dependen de la prevalencia de CHC en la población, si se estima una prevalencia de CHC de un 5% de la población sometida a vigilancia, el valor predictivo positivo (VPP) de una AFP de 20 ng/ml

es de solo un 25,1% e incluso con un punto de corte de 400 ng/ml el VPP resulta de solo un 60%.⁶³ La falta de eficacia de la AFP como herramienta para el cribado ha quedado demostrada en el estudio HALT-C (del inglés: *Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis*) realizado para evaluar la eficacia del interferón más rivabirina como terapia de mantenimiento en pacientes con hepatitis C no respondedores a terapia estándar inicialmente. A lo largo del periodo de estudio se detectaron 39 casos de CHC; en el mismo, se determinaron la AFP y la descarboxiprotrombina a intervalos, de forma que los resultados que ofrecieron tanto en el momento del diagnóstico como previamente a él demostraron su ineficacia en la vigilancia.⁶⁴ En definitiva, la AFP ha sido considerada inadecuada para la vigilancia del CHC tanto por la Conferencia de Consenso Española⁴ como por la guía de práctica clínica de la AASLD.⁴⁷

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico de la concentración plasmática de alfafetoproteína en la vigilancia del carcinoma hepatocelular

Estudio	Nivel de corte (ng/mL)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo negativo (%)	Valor predictivo positivo (%)
Sherman et al. ⁶⁵	20	64,3	91,4	----	----
Trevisani et al. ⁶³	20	60	89,4	97,7 ^a	25,1 ^a
	200	22,4	99,4	96,1 ^a	66,7 ^a
	400	17,1	99,4	95,8 ^a	60,4 ^a
Gambarin-Gelwan et al. ⁶⁶	20	58	91	91 ^b	58 ^b
	50	47	96	89	75
Nguyen et al. ⁶⁷	20	63	80	----	----
Peng et al. ⁶⁸	20	65	87	----	----
Cedrone et al. ⁶⁹	20	55	88	----	----
Tong et al. ⁷⁰	20	41	94	----	----

a: Considerando un 5% de prevalencia del CHC . b: La prevalencia del CHC fue del 18%

Otra prueba serológica es la determinación de la concentración plasmática de la descarboxiprotrombina, también conocida como protrombina

inducida por ausencia de vitamina K II (PIVKA II, del inglés: *Protein Induced by Vitamin K Abscence*). En la mayoría de estudios este marcador ha sido evaluado como método diagnóstico más que como prueba para la vigilancia. Además, ha sido señalado como un marcador de la invasión portal por el tumor.⁷¹ Por lo tanto, tampoco puede ser considerado útil porque un marcador debería ser capaz de diagnosticar un tumor precoz y no un tumor avanzado. Como ya ha sido referido, el estudio HALT-C demostró que la descarboxiprotrombina no es una herramienta óptima para la vigilancia.⁶⁴

Se han publicado estudios con otros marcadores como la fracción L₃ de la AFP (AFP glicosilada partido por la AFP total), alfa fucosidasa, glipican 3 y proteínas de shock térmico de 70 KDa (HSP-70; del inglés: *Heat Shock Protein 70*). La información es muy limitada por lo que tampoco pueden ser recomendados para el cribado.⁷²

Entre las **pruebas radiológicas**, la más utilizada para la vigilancia del CHC es la ecografía. El CHC de pequeño tamaño puede mostrar diferentes presentaciones ecográficas. El CHC más pequeño suele ser ecogénico por la habitual presencia de grasa en las células tumorales. Otros tumores pueden ser hipoeoicos o de ecogenicidad mixta, ninguna de estas características resulta específica de CHC (Figura 1).

La ecografía, utilizada como prueba de cribado, tiene una sensibilidad muy variable (Tabla 2), estimada entre 30-60%⁷³ y una especificidad superior al 90%.⁷⁴ Un aspecto de gran relevancia es que la ecografía de cribado sea realizada por radiólogos expertos y lo ideal sería que hubieran recibido una formación especial de la misma manera que habitualmente se hace para la realización de la mamografía en el cribado del cáncer de mama. La ecografía resulta muy difícil en pacientes obesos con hígado graso y cirrosis hepática. Para estos pacientes varios estudios han sugerido la tomografía computarizada

(TC) como prueba de cribado. Sin embargo, se desconoce el rendimiento de la realización de la TC en la vigilancia del CHC. Además, para alcanzar una sensibilidad máxima la TC se debe realizar en 4 fases con la consiguiente alta dosis de radiación y el riesgo de carcinogénesis a largo plazo. Aunque no se puedan realizar recomendaciones específicas, es posible que determinados pacientes, particularmente obesos, sean candidatos a vigilancia mediante TC a pesar del riesgo de radiación.

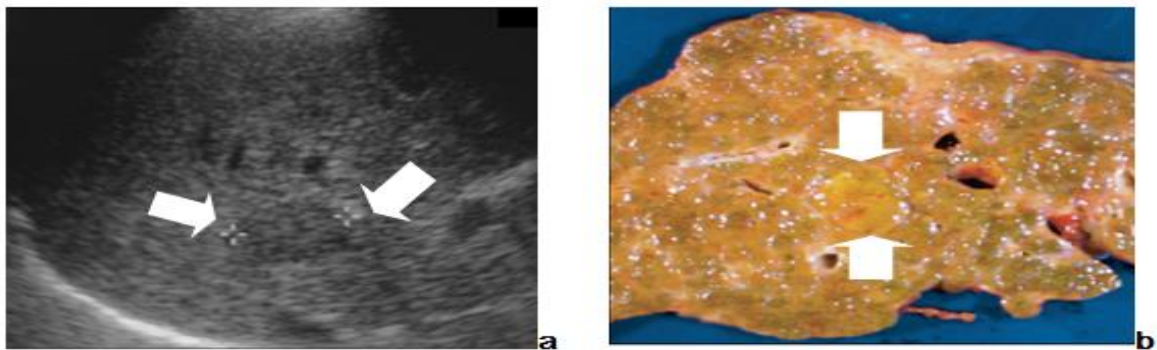


Figura 1. a) Imagen de ecografía en la que se observa (entre las flechas) una lesión hepática hipoecoica de 2 cm que corresponde a un carcinoma hepatocelular, previo a la realización de un trasplante hepático. b) Sección transversal del explante hepático. Entre las flechas se observa el carcinoma hepatocelular detectado mediante ecografía en la figura a. Tomado de Bennet et al.⁷⁵

Tabla 2. Precisión de la ecografía en el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular

Estudio	N	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Bennet et al. ⁷⁵	200	29,6	96		
Colli et al. ⁷⁶	—	60	97	—	—
Gambarin et al. ⁶⁶	106	58	97	69	91
Kim et al. ⁷⁷	52	38	92	—	—
Libbrecht et al. ⁷⁸	46	40	100	—	—

La frecuencia con la que deben ser efectuadas las pruebas de vigilancia todavía no está definida de forma definitiva. Los datos referentes a la velocidad de crecimiento tumoral y a la progresión hasta un tamaño detectable mediante técnicas de imagen son limitados. Un estudio publicado en 1992 demostró que el tiempo para doblar el tamaño tumoral oscilaba entre 2 y 4 meses y estos resultados aportaron el fundamento para recomendar el cribado cada 6 meses.⁷⁹

Se ha propuesto un intervalo de vigilancia de 6 a 12 meses basado en el tiempo de duplicación tumoral. Un estudio multicéntrico retrospectivo, realizado en Italia, demostró que la mejoría de la supervivencia resultó igual tanto si la vigilancia era semestral como anual.⁸⁰ Otro estudio realizado en pacientes hemofílicos infectados por el virus de la hepatitis C reveló que la probabilidad de detectar CHC en estadio de nódulo único (frente a tumor multinodular) fue la misma con un intervalo de vigilancia de 6 o de 12 meses.⁸¹ Un ensayo clínico aleatorizado, realizado en Francia en 1.200 sujetos cirróticos de diferentes etiologías, concluyó que el cribado mediante ecografía cada 3 meses aumentaba el número de lesiones detectadas pero no mejoraba el porcentaje de tumores precoces, incrementando además el número de procedimientos respecto a realizarlo cada 6 meses. Por tanto, se concluía que el intervalo recomendado debía ser cada 6 meses.⁸² Tan solo un estudio no aleatorizado, realizado en pacientes con hepatitis B, demostró que la vigilancia semestral mejoraba la supervivencia frente a 12 meses.⁸³ La mayoría de las guías actuales recomiendan que la vigilancia sea realizada mediante ecografía prescindiendo de la determinación de la AFP y que el intervalo de su realización sea de 6 meses.^{4,47} El intervalo no debería alargarse ni acortarse en función de que el paciente sea considerado de bajo o alto riesgo, respectivamente, para el desarrollo de CHC.

Cuando las pruebas realizadas durante la vigilancia resultan anormales se debe aplicar una estrategia dirigida a determinar de la manera más eficaz posible si el paciente realmente presenta un CHC. En este sentido, el primer paso es definir qué se considera un resultado anormal. Cualquier nódulo no identificado en una ecografía previa debe ser considerado anormal; asimismo, debe ser considerado como posible CHC cualquier nódulo en el que se observe crecimiento, incluso si previamente fue etiquetado como benigno.⁸⁴

1.3 DIAGNOSTICO DEL CHC

Las herramientas actualmente utilizadas para establecer el diagnóstico del CHC incluyen pruebas serológicas (marcadores tumorales), radiológicas e histopatológicas mediante la práctica de biopsia hepática. Estas pruebas se utilizan en función del contexto clínico de cada paciente, aunque en cualquier caso se requerirá la TC o la resonancia magnética (RM) para realizar un estadiaje adecuado.

1.3.1 MARCADORES TUMORALES

Como ha sido expuesto previamente, las últimas guías publicadas^{4,47} recomiendan prescindir de la AFP como prueba de cribado. Sin embargo, 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% (Tabla 1). 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

y esto representa la limitación más importante de este marcador en el diagnóstico del CHC.⁸⁵

Por otro lado, se debe tener presente que la AFP también puede estar elevada en el colangiocarcinoma intrahepático (CI) y en metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.^{86,87} De esta forma, el hallazgo de una masa hepática con una AFP elevada no indica automáticamente un CHC. El CI es también más común en hígados cirróticos que en no cirróticos. Aunque la incidencia de CI es mucho menor que la del CHC, el hecho de que los 2 tipos de cánceres sean más frecuentes en hígados cirróticos, significa que hay que tener cuidado en distinguir entre ellos, dadas las diferencias en cuanto a tratamiento y pronóstico. Debido a que la AFP está elevada en estas circunstancias no se recomienda su uso como herramienta diagnóstica del CHC.

En conclusión, el diagnóstico de CHC no debe estar basado en la determinación de la concentración plasmática de AFP, sino en la apariencia radiológica y en la histología.

1.3.2 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

El CHC se diagnostica actualmente mediante métodos de imagen en la mayoría de casos sin necesidad de biopsia, ya que presenta un comportamiento radiológico específico.⁸⁸ La estandarización del diagnóstico del CHC mediante técnicas no invasivas, ha facilitado la aplicación de programas de cribado para la detección precoz en pacientes con cirrosis hepática. De esta forma, cuando en una ecografía abdominal se detecta una lesión nodular, se puede diagnosticar la lesión como CHC si presenta un comportamiento dinámico típico en la TC o en la RM abdominales.

El CHC presenta una vascularización predominantemente arterial, a diferencia del resto de parénquima hepático, donde la vascularización es mixta:

arterial y portal.⁸⁹ Esta característica anatómica va a determinar un patrón vascular típico en el estudio de imagen dinámico, caracterizado por 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*”).^{90,91} Tras la realización de estudios comparativos mediante el análisis anatomopatológico de piezas de explantes y de resección quirúrgicas, este patrón ha demostrado ser específico para el diagnóstico del CHC con una sensibilidad del 90% y un especificidad del 95%.⁹² De esta forma, el CHC puede ser diagnosticado sin la necesidad de una biopsia si presenta este comportamiento típico mediante estudio radiológico con contraste con TC o RM.⁹³ Estas dos pruebas diagnósticas pueden documentar correctamente el CHC, porque pueden valorar el comportamiento intralesional del contraste en 3 fases: arterial, venosa precoz o portal y venosa tardía. Además, cualquiera de las 2 técnicas es necesaria para valorar correctamente la extensión de la enfermedad. Otra técnica de imagen opcional una vez se ha detectado un nódulo hepático, es la ecografía con contraste. Esta técnica ofrece una imagen en tiempo real mediante contraste con microburbujas en todas las fases vasculares, permitiendo una detección fiable 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 a la TC y RM.⁹⁴ Existen diversos factores que influyen en la selección de la técnica de imagen, como la presencia de cirrosis y/o esteatosis, el número de nódulos y, por supuesto, la disponibilidad y experiencia locales.

El diagnóstico del CHC mediante el empleo exclusivo de técnicas radiológicas no invasivas fue aceptado por primera vez en la conferencia de la EASL (del inglés: *European Association for the Study of the Liver*) celebrada en Barcelona en septiembre de 2000, que estableció como criterio diagnóstico no

invasivo, restringido a pacientes con cirrosis hepática y a tumores mayores de 2 cm, la hipervascularización arterial documentada mediante dos métodos de imagen.⁹⁵ Más tarde, en 2005 se publicó la guía de práctica clínica de la AASLD⁸⁴ en la que se establecieron los criterios que se han seguido durante los últimos años en la estrategia diagnóstica del CHC:

- a) Los nódulos menores de 1 cm, al tener una baja probabilidad de ser CHC, requieren seguimiento mediante ecografía, que debe practicarse cada 3 meses con el fin de detectar crecimiento, sugestivo de transformación maligna. Si tras 2 años no se detecta crecimiento se debe volver al cribado habitual 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 realizar más investigación.
- b) Se acepta el diagnóstico de CHC en nódulos de entre 1 y 2 cm mediante dos métodos de imagen (TC y RM) siempre que exista un patrón vascular típico; es decir, hipervascularización arterial con lavado.
- c) 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.

Esta estrategia diagnóstica se basó fundamentalmente en la opinión de expertos y estuvo apoyada en la apariencia típica del CHC en métodos radiológicos dinámicos. Sin embargo, posteriormente fue validada en un estudio de Forner⁹⁶ realizado en pacientes con nódulos de 1-2 cm utilizando

ecografía con contraste y RM. 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%. Por ello, si las características en las pruebas de imagen en los dos estudios dinámicos no coinciden, se requiere la realización de una biopsia. De hecho, en este estudio fueron necesarias hasta 3 biopsias para llegar a un diagnóstico de certeza. En los estudios que han validado estos algoritmos se han utilizado la ecografía con contraste, la TC y la RM.

La sensibilidad alcanzada tras la realización de dos pruebas de imagen dinámicas era del 21-37%, con una especificidad del 100%.⁹⁷ Más recientemente se han publicado otros dos estudios que demuestran que la hipervascularización en fase arterial con lavado resulta tan altamente específica, que con tan solo un método de imagen se podría realizar el diagnóstico de CHC. En estos estudios queda demostrado que realizar la TC y la RM de forma secuencial (es decir, primero se aplica una técnica y en caso de resultado no concluyente se recurre a la técnica alternativa) mejora la sensibilidad al 74-80% aunque hace descender la especificidad al 89-97%; cuando las lesiones atípicas fueron biopsiadas, se consiguió alcanzar una especificidad del 100%.^{98,99}

Por otro lado, recientemente se ha descrito que el CI no muestra lavado en la RM, lo que refuerza el criterio de recurrir a la biopsia antes de tratar la lesión cuando los resultados de las técnicas de imagen son discrepantes.¹⁰⁰ Además, se han descrito falsos positivos para CHC en ecografía con contraste de casos de colangiocarcinoma demostrados mediante biopsia.¹⁰¹ Estos hallazgos han determinado que en la última guía de la AASLD⁴⁷ se proponga un

nuevo algoritmo diagnóstico en el que se acepta que ante un nódulo mayor de 1 cm el diagnóstico de CHC pueda ser efectuado mediante la aplicación de una única técnica de imagen, debiéndose realizar RM o TC multicorte. La ecografía con contraste se considera menos específica.

Estas recomendaciones se deben aplicar tanto a pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología como a pacientes con infección por el VHB de larga evolución. En ambas situaciones la probabilidad pretest de detectar un CHC es alta.¹⁰²

Desde que el diagnóstico radiológico es tan decisivo, es fundamental que el estudio se ejecute de forma adecuada. Los protocolos establecidos para el diagnóstico del CHC pueden variar en función de diferentes variables como el tipo de equipo utilizado, la cantidad de contraste administrado, el método de administración del agente, el intervalo de tiempo requerido tras la administración del contraste previo a la adquisición de imágenes y el grosor de los cortes. El médico que solicita estas pruebas de imagen debería conocer si los estudios radiológicos han sido realizados de forma adecuada. Estos algoritmos no son irrefutables y pueden existir resultados falsos negativos en los estudios radiológicos iniciales; no obstante, estos tumores deben detectarse mediante métodos de imagen durante la vigilancia, antes de que el tumor adquiera un tamaño que impida la aplicación de tratamientos.

Merece una mención especial el CHC hipovascular, que en algunos estudios alcanza hasta un 10%.¹⁰³ 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).¹⁰⁴ 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.

El CHC de gran tamaño también puede ser hipovascular y también 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.

1.3.3 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Desde el punto de vista macroscópico, siguiendo la clasificación de Eggel,¹⁰⁵ el CHC puede adoptar tres formas: nodular, masiva o difusa (Figura 2). La variedad nodular aparece en el 75% de los hepatocarcinomas y se caracteriza por la aparición de nódulos redondos o irregulares de varios tamaños dispersos por todo el parénquima hepático. El tipo masivo se caracteriza por una gran masa circunscrita que a veces se acompaña de nódulos satélites; es más frecuente en pacientes más jóvenes y es más propenso a la rotura. La variedad infiltrante difusa es menos frecuente, y se caracteriza por la infiltración del tejido hepático por nódulos tumorales diminutos e indiferenciados, muy difíciles de distinguir de los nódulos regenerativos de la cirrosis.

Para el diagnóstico microscópico, el Consenso del Grupo Internacional del CHC, define las características morfológicas e inmunohistoquímicas típicas del CHC como el hallazgo de hepatocitos malignos,¹⁰⁶ que se caracterizan por:

- células de apariencia hepatocitaria con atipias
- trabéculas, pseudoacinos, inclusiones citoplasmáticas e intranucleares

- hacinamiento celular, cohesividad epitelial
- positividad intensa del epitelio vascular sinusoidal para el CD34
- negatividad de las citoqueratinas para el epitelio biliar (CK7 y CK19)

En las últimas 2 décadas se han estudiado y aclarado la secuencia de eventos en los nódulos hepáticos que preceden al desarrollo del CHC. Las lesiones precancerosas propuestas por el Consenso del Grupo Internacional del CHC¹⁰⁷ se componen de alteraciones microscópicas y macroscópicas. Las lesiones histológicas microscópicas comprenden: los focos displásicos, definidos como cambios microscópicos < 1 mm de diámetro, con displasia de células grandes o displasia de células pequeñas.

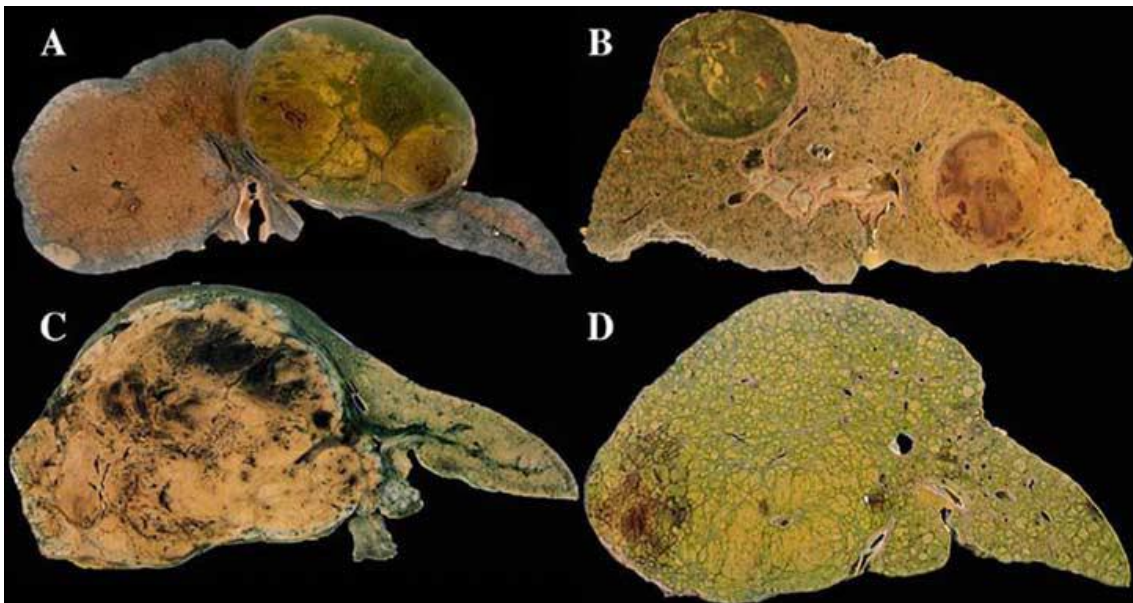


Figura 2. Aspecto macroscópico del carcinoma hepatocelular, de acuerdo con la clasificación de Eggle:(A) Tipo nodular único, (B) Tipo multinodular, (C) Tipo masivo, (D) Tipo difuso. Tomado de Kojiro et al.¹⁰⁵

La displasia de células grandes se asocia con malignidad, pero no es precursora de CHC; en cambio, sí que lo es la displasia de célula pequeña, que se compone de células parenquimatosas de tamaño pequeño y núcleo grande, y a menudo contienen células hepáticas progenitoras. Las lesiones

precancerosas macroscópicas miden más de 1 mm, son denominadas nódulos displásicos y se caracterizan por tener displasia pero sin criterios definitivos de CHC. Se clasifican en nódulos displásicos de bajo grado y nódulos displásicos de alto grado; los de bajo grado muestran displasia leve y se pueden confundir con nodulos de regeneración, tienen un diámetro ≥ 5 mm de diámetro, carecen de atipia y no se relacionan con neoplasia; los nódulos con displasia de alto grado tienen peor pronóstico y cuatro veces más riesgo de desarrollar un CHC. Se caracterizan por tener una mayor densidad celular que el tejido circundante, un mayor grado de displasia y ser lesiones límites con el hepatocarcinoma bien diferenciado.¹⁰⁷

A continuación, en el proceso de malignidad, aparece el CHC inicial o pequeño, que se define como un tumor < 2 cm de diámetro, que a su vez se subdivide en 2 grupos, el CHC muy precoz y el CHC inicial avanzado, de peor pronóstico porque a menudo se acompaña de invasión microvascular.

El CHC en estadio inicial se caracteriza^{107,108} por la combinación de los siguientes criterios histológicos mayores (Figuras 3-6):

- densidad celular aumentada (x 2) con aumento de la relación núcleo /citoplasma y patrón de trabécula fina irregular
- número variable de espacios porta en el nódulo tumoral
- patrón pseudoglandular
- transformación grasa difusa
- arterias no pareadas (arterias no acompañadas de un conducto biliar)
- invasión estromal
- tinción inmunohistoquímica positiva para glypican 3, HSP 70, glutamina sintetasa

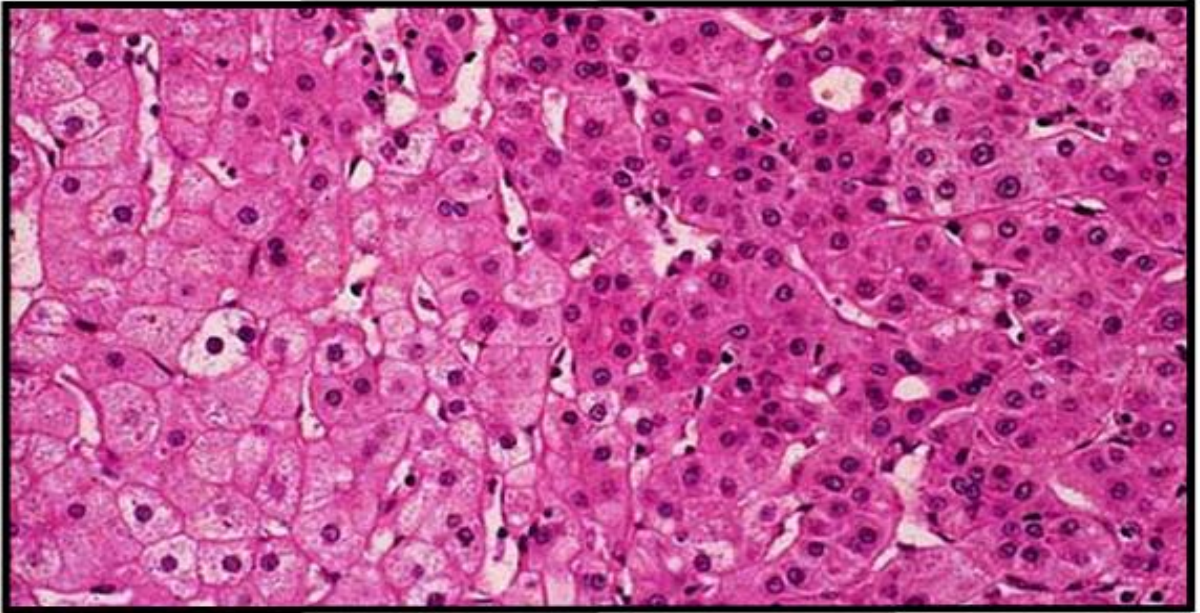


Figura 3. Tinción con hematoxilina-eosina (400xHPF). Biopsia de un carcinoma hepatocelular en la que se observa incremento del número de hepatocitos, pérdida de la trama normal de las trabéculas, aumento de la tinción eosinofílica de los hepatocitos y formación de pseudoglándulas. Tomado de **Kojiro M et al.**¹⁰⁵

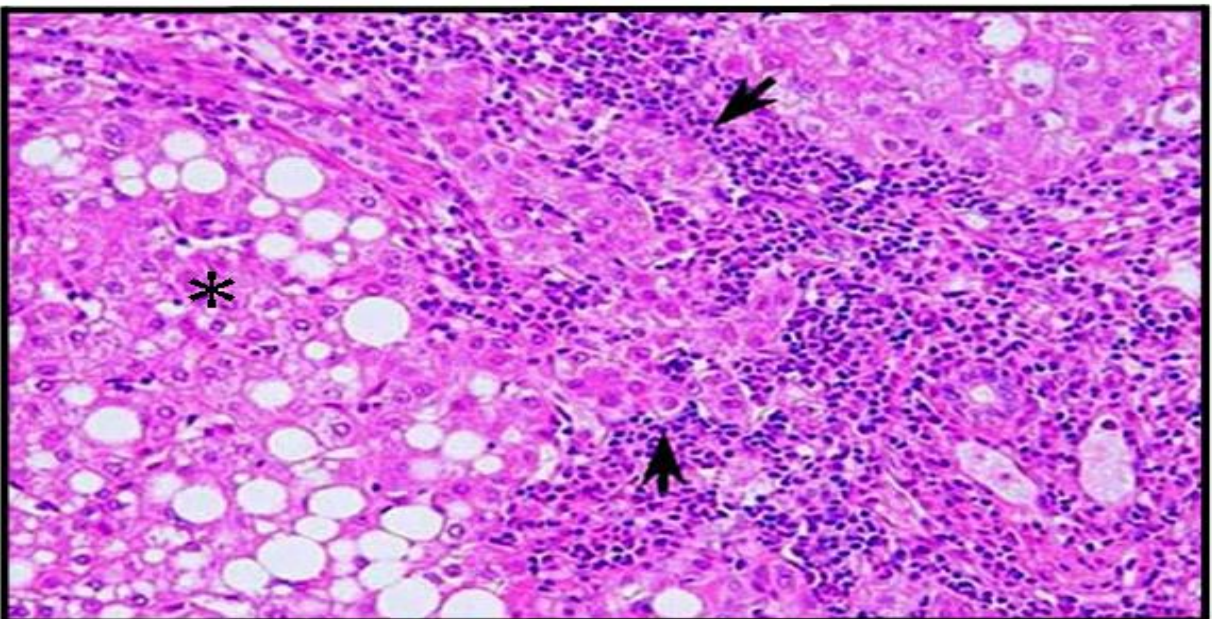


Figura 4. Tinción con hematoxilina-eosina (400XHPF). Biopsia de un carcinoma hepatocelular donde se observa un infiltrado inflamatorio dentro del espacio porta con hepatocitos englobados en el estroma (flechas) y esteatosis (asterisco). Tomado de **Kojiro M et al.**¹⁰⁵

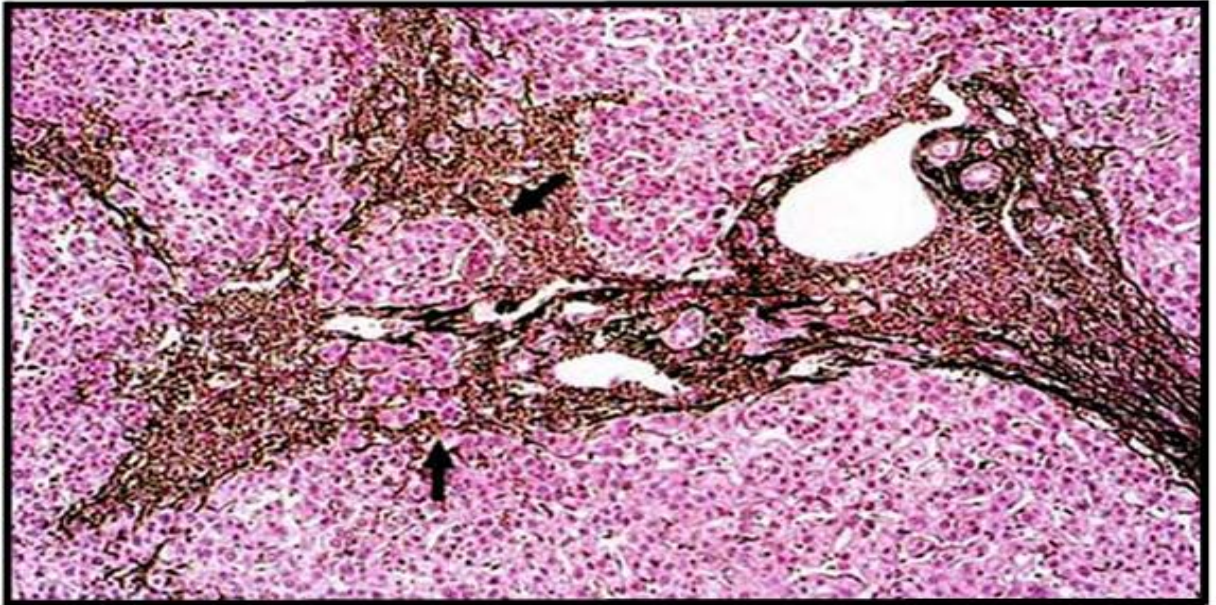


Figura 5. Tinción con reticulina. (100HPF). Biopsia de un carcinoma hepatocelular donde se observa expansión del espacio porta con necrosis periportal, inflamación y células tumorales del hepatocarcinoma englobadas en el estroma (flecha). Este es el hallazgo más útil de diagnóstico para el carcinoma hepatocelular en sus estadios iniciales. Tomado de **Kojiro M et al.**¹⁰⁵

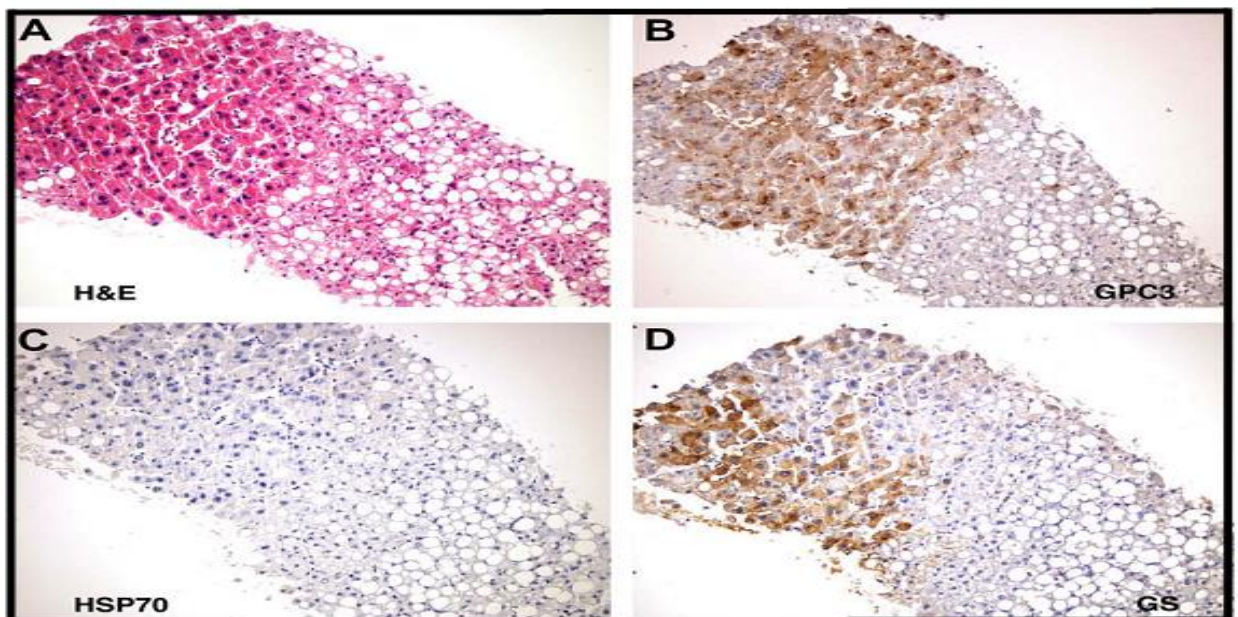


Figura 6. Se muestran 4 fotografías en las que se observa un cilindro de parénquima hepático de un carcinoma hepatocelular tras la aplicación de distintas tinciones. A) Tinción con hematoxilina-eosina. B) Inmunorreactividad para el marcador inmunohistoquímico glipican 3 (GP3). C) Inmunorreactividad para el marcador heat-shock protein 70 (HSP70). D) Inmunorreactividad para el marcador glutamina sintetasa (GS). Tomado de **Di Tommaso L et al.**¹¹³

Existe gran dificultad para realizar el diagnóstico histológico a partir de pequeñas lesiones. El hallazgo característico que distingue el nódulo con displasia de alto grado del CHC, la invasión estromal, no siempre está presente.¹⁰⁹ El tejido que no es claramente un CHC debe someterse a tinciones con marcadores que incluyan CD34, CK 7, glypican 3, HSP-70 y glutamina sintetasa para mejorar la precisión diagnóstica. Las biopsias de lesiones pequeñas deben ser evaluadas por patólogos expertos.¹¹⁰⁻¹¹²

Una de las consecuencias de los programas de vigilancia es la identificación de CHC de pequeño tamaño y de nódulos displásicos.

Como ya se ha comentado anteriormente, el CHC de pequeño tamaño se divide en 2 grupos que se describen a continuación:

- El CHC inicial muy precoz, según lo definen patólogos japoneses, es hipovascular, menor de 1 cm y con unos márgenes bien definidos en la biopsia.⁸⁹ Mediante ecografía se identifica como una lesión con un contorno atenuado, pudiendo ser hipovascular en la TC. Histológicamente se aprecian escasas arterias no pareadas, pero las células muestran varios grados de displasia.¹¹⁴ Suele haber invasión del espacio portal por hepatocitos, pero no hay invasión vascular.¹¹⁵ Estas lesiones han sido denominadas "CHC muy inicial" en el sistema de estadiaje Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).¹¹⁵ La descripción anatomopatológica de estos tumores se ha realizado en piezas de resección, y por ello, la historia natural es desconocida. De todas formas, la presencia de pequeños focos de CHC típico dentro de ellos nos sugiere que estas lesiones son precursoras del verdadero CHC; no obstante, la frecuencia con la que estas lesiones desarrollan CHC típico es desconocida.

- En contraposición, el CHC inicial avanzado tiene unos márgenes bien definidos en la ecografía, mide menos de 2 cm de diámetro y muestra las características típicas del CHC en la TC y en la histología.¹¹⁴ Estas lesiones presentan invasión microvascular a pesar de su reducido tamaño, lo que explica que el pronóstico de estas lesiones tras el tratamiento sea peor que el del CHC muy precoz, donde la invasión vascular es rara.¹⁰⁹ Cuanto más pequeña es la lesión es menos probable la invasión microvascular.⁸⁹

Es importante reconocer que existe una relación temporal entre el nódulo displásico y el CHC, lo que complica la evaluación de las biopsias de nódulos pequeños. Pacientes con nódulos hepáticos con un comportamiento vascular inespecífico y biopsia negativa, deberían ser sometidos a seguimiento exhaustivo. En este punto, no hay establecido ningún régimen de actuación, de forma que se puede elegir entre dos opciones, repetir la biopsia o bien, realizar seguimiento mediante TC o RM para detectar crecimiento tumoral.

Por lo tanto se debe intentar diagnosticar el CHC tan pronto como sea posible, antes de que alcance un tamaño de 2 cm, porque en esta circunstancia será más probable que se puedan aplicar terapias con intención curativa. Tan importante es hacer el diagnóstico de forma precoz del CHC, como evitar aplicar tratamiento invasivo a lesiones que no tienen ningún potencial maligno y pueden incluso regresar.

Otro aspecto a tener en cuenta es el riesgo de sangrado tras la realización de la biopsia hepática y el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la punción. La tasa de implante tumoral en el trayecto de la aguja de biopsia en tumores pequeños (< 2cm) no ha sido cuantificada con precisión, aunque se considera muy improbable. De hecho, en un metaanálisis reciente

se estimó que la incidencia era de 2,7%.¹¹⁶ La tasa de sangrado por la biopsia es la misma que la de una biopsia hepática general, estimándose que ocurre entre 1 por cada 2500 a 1 por cada 10000 biopsias.^{117,118}

EN RESUMEN, las recomendaciones para el diagnóstico del CHC más recientemente publicadas en la guía de la AASLD son las que se exponen a continuación y se agrupan en el algoritmo que se muestra en la figura 7:

1. Nódulos menores de 1 cm, detectados mediante ecografía de cribado, deben ser controlados con intervalos de 3 meses. Si no hay crecimiento durante un periodo de 2 años, se seguirán controlando de acuerdo a los criterios del programa de cribado habitual.
2. Nódulos mayores de 1 cm en la ecografía deben investigarse con TC o RM. Si la apariencia es típica de CHC, la lesión debe diagnosticarse de CHC y ser tratada en consecuencia.
3. Si el comportamiento vascular no es típico de CHC se requiere practicar una segunda técnica con contraste o la biopsia de la lesión.
4. Las biopsias de lesiones pequeñas deben ser evaluadas por patólogos expertos. El tejido que no es claramente un CHC debe someterse a tinciones con marcadores que incluyan CD34, CK 7, glypican 3, HSP-70 y glutamina sintetasa para mejorar la precisión diagnóstica.
5. Si la biopsia es negativa, la lesión se debe controlar con técnicas de imagen hasta que el nódulo desaparezca, crezca o muestre

características típicas de CHC. Si la lesión crece pero tiene un comportamiento atípico se recomienda repetir la biopsia.

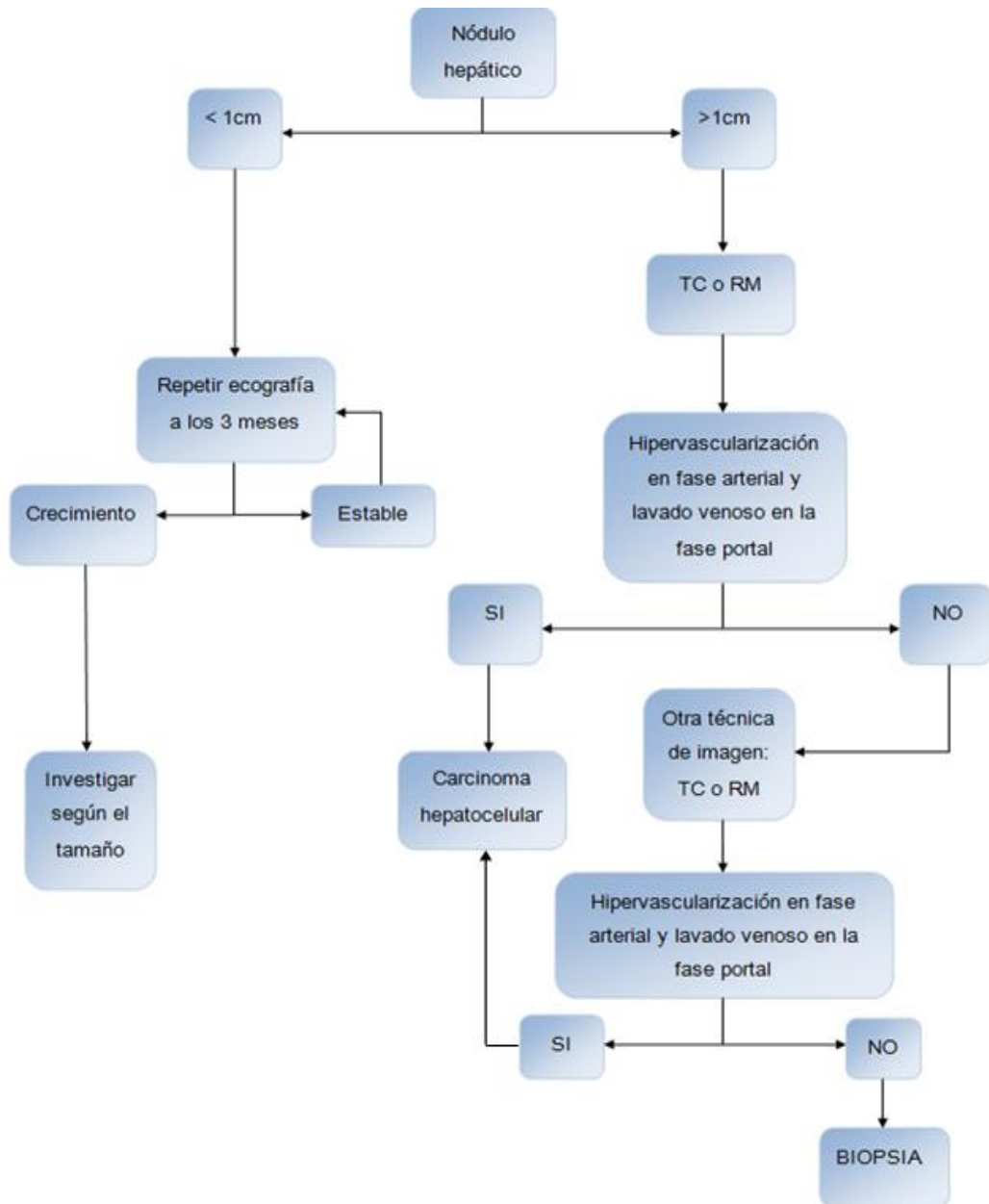


Figura 7. Algoritmo para la investigación de nódulos hepáticos detectados mediante la vigilancia del carcinoma hepatocelular. (TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética)

1.4 EVALUACIÓN PRONÓSTICA

El pronóstico de todo tumor sólido depende del estadio en el momento de su diagnóstico. Sin embargo, en el CHC la predicción del pronóstico es más compleja, la presencia de síntomas tiene un valor pronóstico importante y el grado de afectación funcional del hígado como consecuencia de la cirrosis hepática subyacente, va a determinar la aplicabilidad de los diferentes tratamientos disponibles.

1.4.1. SISTEMAS PARA ESTADIAJE DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Se han descrito múltiples sistemas de estadiaje pero hasta el momento actual no ha existido consenso para elegir uno de ellos, lo que evidencia que ninguno es plenamente satisfactorio.

El sistema Okuda (Tabla 3), descrito en 1985, fue el primero en ser utilizado;¹¹⁹ únicamente evalúa parámetros sobre función hepática. Otros sistemas de estadificación descritos posteriormente como los sistemas TNM (del inglés: *Tumor Node Metastasis*) modificado,¹²⁰ CLIP (del inglés: *Cancer of the Liver Italian Program*)¹²¹ y JIS (del inglés: *Japan Integrated Staging*)¹²² valoran datos acerca de la extensión tumoral y la función hepática.

La clasificación BCLC¹²³ es el único sistema que relaciona estadificación con tratamiento y ha sido validada en Europa,¹²⁴ EEUU¹²⁵ y Asia¹²⁶ (Tabla 4). Este sistema de estadiaje se describió en 1999 por el grupo de Barcelona y fue el primero en tener en cuenta las características del tumor, los síntomas relacionados con el cáncer, la función hepática estimada mediante la escala de Child-Pugh¹²⁷ (Tabla 5) y el estado funcional (“*performance status*”) (EF) del paciente¹²⁸ (Tabla 6).

Tabla 3. Sistema Okuda para el estadiaje del carcinoma hepatocelular ¹¹⁹

Criterios Okuda	
	Extension tumoral hepática >50%
	Ascitis
	Albúmina < 3g/dl
	Bilirrubina >3 mg/dl
Estadio I	No cumple ningún criterio
Estadio II	Cumple 1 ó 2 criterios
Estadio III	Cumple 3 ó 4 criterios

Tabla 4. Sistema de estadificación del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) para el carcinoma hepatocelular¹²³

Estadio	Características del tumor	Estado funcional	Función hepática
Muy precoz (0)	Nódulo único < 2cm. Carcinoma in situ	0	Child-Pugh A
Precoz (A)	Nódulo único o hasta 3 nódulos < 3 cm	0	Child-Pugh A-B
Intermedio (B)	Multinodular	0	Child-Pugh A-B
Avanzado (C)	Invasión portal o metástasis a distancia	1-2	Child-Pugh A-B
Terminal (D)	Cualquier tumor	>2	Child-Pugh C

Su principal ventaja es que vincula el estadio tumoral con las diferentes terapias disponibles y establece una estimación pronóstica. Las últimas guías de práctica clínica^{4,47} consideran al sistema BCLC como el más adecuado para el estadiaje del CHC.

Tabla 5: Escala de Child-Pugh¹²⁷

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3mg/dl
Albúmina sérica	>3.5 g/l	2.8-3.5 g/l	<2.8 g/l
INR / Índice de Quick	<1.7 / >50%	1.71-2.20 / 30% - 50%	> 2.20 / <30 %
Ascitis	Ausente	Suprimida con medicinas	Refractaria
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con medicinas)	Grado III-IV (o refractaria)

Puntos	Clase	Supervivencia a 1 año	Supervivencia a 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

INR: International Normalized Ratio.

Tabla 6. Grados de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) para pacientes con cáncer¹²⁸

GRADOS	ESTADO FUNCIONAL
0	Actividad plena. Puede realizar todas las actividades previas a la enfermedad sin dificultad
1	Síntomas leves. Capacidad para realizar actividad de trabajo ligera. No puede realizar actividades extremas pero puede realizar actividades ambulatorias, trabajos livianos o sedentarios
2	Puede realizar tareas ambulatorias y cuidado personal pero no puede trabajar. El 50% del tiempo está levantado.
3	Solo puede realizar tareas de aseo personal, está confinado a la silla o cama más del 50% del tiempo
4	Completamente limitado. No puede realizar cuidado personal. Totalmente confinado a la cama o a la silla

1.4.2. EVALUACIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL

Como en todo tumor maligno se debe realizar, antes de decidir la terapia, un diagnóstico de extensión en el que es crucial descartar la existencia de nódulos satélites y/o invasión vascular. La presencia de cualquiera de ellos indica un estadio tumoral avanzado y la consiguiente imposibilidad de aplicar terapias con intención curativa. La invasión tumoral vascular suele presentarse en forma de trombosis portal que generalmente muestra hipervascularización arterial del trombo tumoral en la TC, RM y/o ecografía con contraste. Habitualmente resulta fácil diferenciar la trombosis portal tumoral 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.¹²⁹

La diseminación extrahepática del CHC es poco frecuente en estadios iniciales e incluso en estadios avanzados, pero siempre se debe descartar mediante TC de tórax. Las metástasis óseas suelen ser sintomáticas y ante su sospecha deben ser descartadas mediante gammagrafía ósea. Las metástasis cerebrales son muy raras.

1.5 OPCIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES

Tradicionalmente el CHC se diagnosticaba en estadios muy avanzados cuando en el paciente cirrótico aparecía ascitis, ictericia, encefalopatía o caquexia tumoral. No era posible realizar ningún tratamiento y en la mayoría de los casos se consideraba al CHC el evento terminal en el contexto de la cirrosis hepática. Desafortunadamente este triste escenario clínico continúa en los países subdesarrollados.

Por el contrario, en los países desarrollados se ha llevado a cabo una intervención decisiva: la implantación de programas de vigilancia y cribado sobre los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática. En la actualidad, gracias a la aplicación de los programas de vigilancia, es posible diagnosticar el CHC en fases tempranas, lo que ha supuesto una mejora significativa del pronóstico de los pacientes con este tumor ya que solamente en estadios precoces es posible aplicar tratamientos eficaces.

A pesar de la implantación de los programas de cribado, aproximadamente el 70% de los pacientes con CHC se diagnostican en fases donde no se puede aplicar tratamiento curativo, un 50% en estadio intermedio o avanzados y el 20% restante en estadio terminal.¹³⁰

Una revisión sistemática de Llovet et al¹³¹ mostró que la supervivencia de los pacientes no tratados o que recibieron placebo en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados oscilaba del 10 al 72% al año y del 8-50% a los 2 años. Cuando se calculó la supervivencia media dependiendo del estadio tumoral siguiendo la clasificación de Barcelona, los resultados fueron de 33 meses en BCLC A, 17,4 meses en BCLC B, 6,9 meses en BCLC C y 1,8 meses en BCLC D. En un metaanálisis realizado por Cabbibo et al. se analiza la supervivencia a 1 y 2 años en pacientes incluidos en ECAS con CHC irresecable candidatos a tratamiento paliativo, siendo de 17,5% y 7,3% respectivamente, con una amplia variabilidad entre los estudios. Cuando se analizó la supervivencia a 1 año en los distintos estadios los resultados fueron: BCLC B 49,6% (rango 3%-75%), BCLC C 25% (rango 3%-63%), BCLC D 11% (rango 0-57%).¹³² Por razones éticas no es posible analizar la historia natural del CHC estadio inicial en ensayos clínicos, pero un estudio publicado en 1989 mostró que la supervivencia a 1 y 2 años para estos pacientes fue 96% y 50% respectivamente.¹³³

Se recomienda que estos pacientes sean asistidos en centros que dispongan de equipos multidisciplinares de hepatólogos, radiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos con experiencia adecuada en el tratamiento de esta enfermedad.¹³⁴

Actualmente, para el tratamiento del CHC se dispone de una serie de procedimientos terapéuticos, unos locales y otros sistémicos. Los tratamientos locales se subdividen según su objetivo terapéutico en terapias con intención curativa y con intención paliativa. Entre los tratamientos locales curativos se incluyen la resección hepática, el trasplante hepático y la ablación percutánea del tumor con radiofrecuencia o mediante la inyección de etanol; por su parte, las terapias locales con intención paliativa comprenden la embolización arterial (EA), la quimioembolización transarterial (QETA) y la radioembolización. Los tratamientos sistémicos incluyen la quimioterapia, terapias hormonales o inmunológicas y actualmente, la quimioterapia sistémica dirigida con Sorafenib.

Los tratamientos locales con intención curativa solo pueden aplicarse en estadios iniciales de la enfermedad tumoral. En estadios intermedios el único tratamiento que ha demostrado un aumento de la supervivencia es la QETA y en estadios avanzados el tratamiento de elección es la terapia con Sorafenib, que mejora la supervivencia respecto a placebo. Finalmente, en el estadio terminal se debe recomendar únicamente tratamiento sintomático.

En terapia oncológica, los beneficios de los tratamientos se deben valorar mediante ECA y metaanálisis. Otras fuentes de evidencia, como ensayos clínicos no aleatorizados o estudios observacionales se consideran menos consistentes. A diferencia de otras neoplasias prevalentes (cáncer de pulmón, mama, estómago, colon y recto), en el CHC solo se ha valorado correctamente, es decir, mediante ECA y metaanálisis de datos individuales, la ablación tumoral con radiofrecuencia, la QETA y los tratamientos sistémicos. El

resto de terapias han sido evaluadas mediante estudios observacionales o ensayos clínicos no aleatorizados con niveles de evidencia menos consistentes.¹³⁵ La estrategia terapéutica actual de este tumor, se sustenta en las recomendaciones de guías de práctica clínica, pero estas están basadas en un número muy escaso de ensayos clínicos aleatorizados publicados. De hecho, en una revisión publicada en 2006 se contabilizaron tan solo 77 ensayos, lo que evidencia que el CHC es todavía un tumor “huérfano” en cuanto a investigación clínica cuando se compara con otros cánceres de alta prevalencia.¹³⁶

1.5.1 RESECCIÓN HEPÁTICA

La cirugía es el tratamiento de elección del CHC, pero solo el 20-30% de estos tumores en el momento del diagnóstico cumplen criterios de resecabilidad. Los mejores resultados se obtienen en pacientes muy bien seleccionados, tras una estricta valoración tanto de la reserva funcional hepática como de la extensión tumoral.

La resección es el tratamiento más eficaz para tumores únicos detectados en hígados no cirróticos. Solo en estos casos se pueden realizar resecciones amplias con una baja probabilidad de complicaciones.¹³⁷ En Occidente esta presentación es rara, tan solo en un 5-10% de los casos y más del 90% de los CHC se detectan sobre un hígado en fase cirrótica, que va a contraindicar la realización de resecciones amplias debido al elevado riesgo de descompensación hepática. La resección quirúrgica está contraindicada en pacientes con cirrosis hepática descompensada.¹³⁸

En presencia de cirrosis, el tamaño mínimo de hígado remanente debe ser del 50% y en hígados no cirróticos puede ser de hasta el 25%.¹³⁹ Con el fin

de aumentar el volumen del hígado residual y así aumentar la seguridad de la resección hepática, se puede realizar preoperatoriamente la embolización de la vena porta ipsilateral al tumor;¹⁴⁰ sin embargo, la eficacia de esta técnica no ha sido evaluada mediante estudios controlados.

Los criterios para seleccionar los candidatos a resección hepática incluyen desde la tradicional clasificación de Child-Pugh hasta otras medidas más sofisticadas como la medición de la retención de verde indocianina a los 15 minutos¹⁴¹ o el gradiente de presión venosa hepática (GPVH).¹⁴²

Los factores preoperatorios que predicen una peor supervivencia tras la cirugía son la existencia de hipertensión portal (definida por la presencia de varices esofágicas, esplenomegalia o $GPVH \geq 10$ mmHg) y de una concentración plasmática de bilirrubina >1 mg/dl.¹⁴³

Los candidatos a resección quirúrgica son aquellos pacientes que presentan una buena función hepática (Child-Pugh A), un tumor único con un diámetro < 5 cm y un gradiente de presión portal < 10 mmHg. Las contraindicaciones al tratamiento quirúrgico son la existencia de trombosis portal, la concentración plasmática de bilirrubina > 1 mg/dl, los estadios de Child-Pugh B y C, la presencia de metástasis ganglionares y/o extrahepáticas o el CHC multifocal.¹⁴⁴ En cuanto a los factores relacionados con el tumor, el pronóstico tras la resección quirúrgica depende del número de tumores, de su tamaño y de la presencia de invasión vascular. El factor más importante es el tamaño tumoral, de forma que un diámetro inferior a 2 cm es un factor independiente predictivo de buena respuesta en series muy amplias.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

La tasa de supervivencia a los 5 años para pacientes con tumores ≤ 2 cm fue del 66%, comparada con el 52% para tumores de 2-5 cm y del 37% para tumores > 5 cm; esta tasa fue del 57% para tumores únicos y del 26%

para casos con 3 o más nódulos.¹⁴⁸ La invasión vascular es un factor predictivo de recurrencia y de supervivencia, que se asocia al grado de diferenciación histológica y al tamaño del nódulo principal. La invasión microscópica afecta al 20% de tumores de 2 cm de diámetro, al 30-60% de los nódulos de 2-5 cm de diámetro y hasta el 60-90% de los nódulos de 5 cm de diámetro. Los tumores menores a 2 cm y Child-Pugh A, pertenecientes al estadio 0 de la BCLC, son los que alcanzan los mejores resultados tras la resección quirúrgica, con supervivencia a los 5 años del 90% y una tasa de recurrencia inferior al 8%.¹¹¹

Se debe tener presente que en el estudio de extensión mediante TC y RM, puede existir una infravaloración hasta en el 30% de los casos.⁹² Por ello, es imprescindible realizar ecografía intraoperatoria con el fin de detectar nódulos entre 0,5 y 1 cm y optimizar la eficacia de la resección quirúrgica.¹⁴⁹

Aplicando estos criterios de selección, los mejores candidatos a resección quirúrgica son pacientes con un tumor único menor de 5 cm, periférico, con un nivel normal de bilirrubina y ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa (recuento plaquetar $> 100 \times 10^9/l$, GPVH < 10 mm Hg y ausencia de varices esofagogástricas o de esplenomegalia).¹⁴² En estos casos, el riesgo de fallo hepático postoperatorio es mínimo y pueden alcanzar una supervivencia del 70% a los 5 años.¹⁵⁰ Cuando no se cumplen estas condiciones, en pacientes con una concentración de bilirrubina total mayor a 1 mg/ml e hipertensión portal, la supervivencia a los 5 años es del 50% o menor y por tanto, deben ser considerados para trasplante hepático si cumplen los criterios de selección.^{151,152}

A pesar de los excelentes resultados en cuanto a supervivencia, tras la resección quirúrgica en pacientes con cirrosis existe un riesgo de recurrencia tumoral del 70% a los 5 años. La mayoría de los casos se deben a la

diseminación intrahepática de la lesión primaria (60-70%), consideradas verdaderas recurrencias, y con menos frecuencia a la aparición de lesiones metacrónicas o tumores de novo (30-40%).¹⁵³

La recidiva intrahepática o verdadera recurrencia aparece en los 2 primeros años de seguimiento y en forma de enfermedad multifocal. Se asocia a la presencia de invasión microvascular o satelitosis y a un bajo grado de diferenciación histológica.¹⁵⁴ Por ello, ante la presencia de invasión microvascular y satelitosis en el análisis histológico de la pieza quirúrgica es recomendable valorar la inclusión del paciente en la lista de trasplante hepático antes de la aparición de la recidiva.¹⁵⁵

Se han evaluado múltiples tratamientos adyuvantes para prevenir la recurrencia, como la quimioembolización y lipiodolización,¹⁵⁶ la radiación intrahepática,¹⁵⁷ la quimioterapia¹⁵⁸ y la inmunoterapia,¹⁵⁹ pero ninguno de ellos ha demostrado eficacia.

Las recidivas de novo aparecen tardíamente, a partir del tercer año de seguimiento.¹⁶⁰ Recientemente se ha demostrado que la expresión de genes relacionados con la inflamación (señalización del interferón, activación del factor nuclear κ B y señalización del factor de necrosis tumoral α) en el tejido no tumoral que rodea al CHC se correlaciona con la recurrencia tardía y la mortalidad.¹⁶¹ En estos pacientes se han evaluado tratamientos quimiopreventivos, como los derivados de los retinoides¹⁶² y el interferón,¹⁶³ pero no han resultado eficaces.

1.5.2. TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con CHC que no son candidatos adecuados para la resección

quirúrgica, no tienen ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y presentan un CHC dentro de los criterios de Milán.⁸⁴ Los criterios de Milán incluyen tumores únicos de tamaño menor o igual a 5 cm o un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Mediante la aplicación de estos criterios, se consigue una supervivencia a los 4 años del 75% y una tasa de recurrencia del 8%.¹⁶⁴ La recurrencia tumoral en el injerto aparece principalmente en pacientes con CHC pobremente diferenciado, grande o con invasión vascular. Estos pacientes tienen un mal pronóstico y su tratamiento es puramente paliativo.

Debido al alto riesgo de recurrencia tras la resección quirúrgica del CHC en pacientes con cirrosis hepática, el trasplante se considera la opción ideal de tratamiento, pues aborda el tratamiento tanto del CHC como de la cirrosis subyacente, de forma que las tasas de recurrencia tumoral son del 10-20% tras el trasplante, frente al 70-80% tras la resección quirúrgica. En cualquier caso, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que comparen la resección hepática y el trasplante en pacientes con CHC de pequeño tamaño sobre una cirrosis estadio A de Child. La supervivencia obtenida a los 5 años tras la aplicación de ambas terapias según estudios retrospectivos es similar, en torno a 50-70%.³⁰

La aplicabilidad del trasplante es limitada debido a que el número de candidatos excede el número de órganos disponibles. Como consecuencia de la escasez de órganos, la resección quirúrgica puede ser la mejor opción para pacientes con tumores pequeños y cirrosis estadio A de Child que sean buenos candidatos quirúrgicos. En cambio, en pacientes con cirrosis hepática descompensada, estadio B o C de Child-Pugh que cumplan criterios de trasplante hepático, la mejor opción terapéutica es el trasplante.

Además, existe un tiempo de espera entre la indicación y la intervención quirúrgica de forma que en este periodo la neoplasia puede progresar y llegar a contraindicar el trasplante. Esta circunstancia puede alcanzar al 25% de los sujetos si la espera es de 12 meses.¹⁶⁵ Se han propuesto distintas estrategias para intentar contrarrestar el riesgo de progresión durante el tiempo de espera:

- Utilizar un sistema de priorización, cuyo objetivo es trasplantar antes a aquellos pacientes con una alta probabilidad de progresión y demorar aquellos con una enfermedad menos agresiva. Para ello se usa el sistema MELD (del inglés: *Model for End Stage Liver Disease*), que es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de una persona con enfermedad hepática basado en resultados de parámetros de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina), cuyo valor oscila entre 6 a 40 (a menor valor, mejor pronóstico). Se calcula mediante la siguiente ecuación: $9,57 \ln(\text{Creat}) + 3,78 \ln(\text{Bil}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 6,43$.¹⁶⁶ Este sistema trata de equilibrar el riesgo de exclusión y de muerte en la lista de espera.¹⁶⁷ La UNOS, organización que administra el sistema nacional de trasplante de órganos en Estados Unidos, actualmente asigna 22 puntos en la escala MELD al diagnóstico radiológico de un CHC solitario de 2 a 5 cm o hasta 3 lesiones cada una de ellas menor de 3 cm, y por cada periodo de 3 meses en lista de espera asigna 3 puntos adicionales en la escala MELD.¹⁶⁸
- Aumentar el número de donantes, bien usando donantes de alto riesgo (hígados esteatósicos o procedentes de personas con edad avanzada) y/o recurriendo al trasplante a partir de donante vivo.¹⁶⁹ Esta última posibilidad ofrece resultados similares al trasplante de cadáver y es coste-eficaz cuando la lista de espera es mayor a siete meses.¹⁷⁰ Es una estrategia cuya aplicabilidad en la práctica clínica habitual es baja, hay que tener en cuenta la morbimortalidad en el donante y la mayor tasa de complicaciones postoperatorias en el receptor, sobre todo en centros con experiencia

limitada.¹⁷¹ Puede ser una opción válida si el tiempo de espera es largo y hay riesgo de progresión tumoral.

- La estrategia basada en la aplicación de tratamientos adyuvantes locorregionales con radiofrecuencia y QETA de forma rutinaria, no cuenta con estudios firmes que muestren un claro beneficio oncológico en frenar la progresión tumoral y en prevenir la probabilidad de exclusión de la lista. Los resultados que apoyan estas terapias proceden de estudios observacionales. Esta estrategia se puede considerar cuando el tiempo de espera supera los 6 meses.

Algunos autores han propuesto ampliar los criterios de Milán, que debido a su naturaleza restrictiva rechazan realizar el trasplante hepático a un grupo de pacientes con tumores ligeramente mayores que podrían también ser candidatos. De este modo, varios centros de trasplante han comunicado resultados prometedores utilizando los criterios UCSF (del inglés: *University of California, San Francisco*): tumor único menor o igual a 6,5 cm o hasta 3 tumores menores o iguales a 4,5 cm con un tamaño total menor o igual a 8 cm; con estos criterios se ha comunicado que no se incrementa la tasa de recurrencia ni disminuye la supervivencia a largo plazo.¹⁷² Existen estudios realizados en pacientes que exceden los criterios de Milán que muestran una peor supervivencia,¹⁷³ mientras otros estudios han observado que pacientes con CHC que exceden los criterios de Milán y experimentan una respuesta objetiva tras la aplicación de un tratamiento locorregional, presentan una evolución favorable tras la realización del trasplante hepático.¹⁷⁴ Todas estas series incluyen un número bajo de pacientes, sus resultados están basados en análisis retrospectivos, con aplicación de tratamientos no uniformes, por lo que sus conclusiones no pueden ser consideradas como viables.¹⁷⁵

Se debe tener en cuenta que ampliar los criterios de Milán implicaría aumentar el número de pacientes en la lista de espera, agravar las consecuencias derivadas de la escasez de donantes y por tanto, dejar de trasplantar a pacientes con una probabilidad de supervivencia postrasplante excelente a expensas de trasplantar a otros con una probabilidad de supervivencia inferior. Los análisis coste-eficacia desaconsejan esta estrategia.¹⁷⁶

1.5.3. TRATAMIENTOS LOCALES ABLATIVOS

La ablación percutánea es el tratamiento de elección de pacientes con CHC en estadio inicial en los que la resección quirúrgica no es posible y el trasplante hepático está contraindicado por comorbilidad asociada. También es una opción terapéutica para evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera de trasplante hepático. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con tumores menores de 2 cm¹⁷⁷ y con función hepática conservada, principalmente cuando se consigue la ablación completa tras el procedimiento.¹⁷⁸ La ablación puede realizarse a través de la instilación de sustancias químicas (etanol y ácido acético) o mediante la modificación de la temperatura intratumoral (radiofrecuencia o crioablación). Entre estas técnicas, las más utilizadas son la inyección percutánea de etanol (IPE) y la radiofrecuencia (RF).

La IPE, que es la técnica más evaluada, se basa en la inducción de una necrosis coagulativa del tumor mediante deshidratación celular. De este modo se consigue una necrosis tumoral completa en el 90-100% de tumores < 2cm, en el 70-80% de los tumores de 2-3 cm y en el 50% de tumores entre 3-5 cm.¹⁷⁹ Alcanza una supervivencia a los 5 años superior al 50% en sujetos con función

hepática conservada. Los mejores resultados ofrecen una supervivencia a los 5 años del 50-70%.¹⁸⁰

En estudios retrospectivos y estudios no aleatorizados la IPE prolonga la supervivencia con tasas similares a la resección hepática en tumores menores de 3 cm.¹⁸¹ En tumores de mayor tamaño la IPE pierde su eficacia debido a la presencia de septos fibrosos intratumorales que impiden la correcta difusión del etanol. Se puede considerar una terapia segura con una baja tasa de efectos adversos, complicaciones graves del 3.2%, mortalidad del 0.1% o implantes tumorales del 0.7%. Es una técnica con bajo coste, pero su principal inconveniente es la alta tasa de recurrencia que oscila entre el 33 y 43%.

La RF causa necrosis térmica de los tumores mediante la liberación de energía electromagnética a través de una aguja con múltiples electrodos. Su capacidad ablativa es mayor que la IPE y obtiene una tasa de respuesta mejor en tumores mayores de 3 cm. Requiere un menor número de sesiones a expensas de unos efectos secundarios más graves y más frecuentes, un mayor coste y una menor aplicabilidad, ya que no se recomienda su uso en tumores subcapsulares ni adyacentes a la vesícula biliar, hilio hepático, corazón o vasos sanguíneos. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes con estadio funcional Child-Pugh A y tumores únicos pequeños, especialmente < 2 cm de diámetro. Los factores predictivos independientes de supervivencia son la respuesta completa inicial, estadio Child-Pugh, número o tamaño de los nódulos y niveles de AFP basales. Los candidatos ideales a radiofrecuencia son los pacientes con tumores pequeños no quirúrgicos y estadio Child-Pugh A.

La alta eficacia obtenida en tumores < 2 cm ha promovido la realización de ensayos en los que se ha comparado con la resección quirúrgica. No se han

encontrado diferencias significativas en la supervivencia ni en la tasa de recurrencia entre ambas terapias, pero con la ventaja de que la RF es una terapia menos invasiva.^{177,182}

Cuando se ha comparado mediante ensayos clínicos RF e IPE, se ha comprobado que la RF es más eficaz que la IPE en el control local de la enfermedad, especialmente en tumores mayores de 2 cm, mientras que en tumores < 2 cm la IPE y la RF tienen una eficacia similar. La RF es más eficaz que la IPE, obtiene una tasa de necrosis tumoral del 96-100% frente a 86-89%, con una media de 1.1-2.1 sesiones con RF y 4.8-6.5 con IPE, una menor recurrencia local (8-14% a los 2-3 años con RF contra el 22-34% con IPE) y una supervivencia media del 100% al año para RF frente al 96% con IPE. Sin embargo, la RF tiene una tasa de efectos adversos más graves y frecuentes y un mayor coste que la IPE.¹⁸³ El beneficio en la supervivencia es más evidente a medida que aumenta el periodo de seguimiento.¹⁸⁴ Por ello, la RF ha desplazado paulatinamente al resto de terapias percutáneas y actualmente es la terapia ablativa que ofrece los mejores resultados.

1.5.4. TERAPIAS INTRAARTERIALES

Las terapias intraarteriales nacen en la década de 1970, basándose en una de las claves anatomopatológicas del CHC, la arterialización del tumor. A diferencia del resto del parénquima hepático que recibe el 75% del flujo sanguíneo a partir de la vena porta y el 25% de la arteria hepática, el CHC sufre una intensa actividad neoangiogénica, de manera que se arterializa y recibe casi todo su flujo sanguíneo a partir de la arteria hepática. Esto sienta la base racional para que se desarrollen terapias encaminadas a devascularizar el tumor.

1.5.4.1. EMBOLIZACIÓN ARTERIAL (EA)

Esta técnica consiste en la inyección en la arteria hepática de agentes embolizantes encaminados a producir una necrosis isquémica en el tumor. Las sustancias embolizantes utilizadas son esponja de gelatina, acrílico copolímero de gelatina, alcohol polivilino y más recientemente, partículas embolizantes esféricas submilimétricas que alcanzan arteriolas terminales. La EA es eficaz para disminuir el tamaño tumoral¹⁸⁵ y como tratamiento del hemoperitoneo provocado por la ruptura espontánea del CHC a cavidad peritoneal,¹⁸⁶ pero no ha demostrado aumentar la supervivencia.¹³¹ Los grupos que apoyan el uso de EA argumentan que la adición de sustancias quimioterápicas a la técnica, es decir, la quimioembolización transarterial, añade costes y toxicidad sin obtener un claro beneficio sobre la supervivencia.¹⁸⁷ Los grupos que se oponen, se apoyan en el hecho de que la hipoxia que genera la EA sin quimioterápico puede ocasionar progresión tumoral mediante la inhibición de la apoptosis y estimulando la angiogénesis.^{188,189}

1.5.4.2. QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (QETA)

Es el tratamiento paliativo recomendado para pacientes con CHC multinodular que ha superado los límites de la resección quirúrgica. Es el único tratamiento que ha demostrado beneficio en términos de supervivencia en pacientes con CHC en estadio intermedio.¹⁰² Esta modalidad terapéutica del CHC es el motivo del presente trabajo por el que se analizará específicamente en el siguiente apartado de este capítulo introductorio.

1.5.4.3. TERAPIAS MIXTAS: RADIOFRECUENCIA-QETA

Si tenemos en cuenta que la eficacia de la RF depende del grado de necrosis térmica y que el flujo sanguíneo en el tumor favorece la pérdida de calor, la finalidad de combinar las 2 técnicas realizando la QETA seguida de RF es incrementar el volumen ablativo de la RF. En un estudio aleatorizado realizado en pacientes con tumores > 3 cm, la combinación de las 2 técnicas obtuvo mejores resultados tanto en supervivencia como en respuesta tumoral. A pesar de los resultados obtenidos en este estudio, la recurrencia local y a distancia tuvo un efecto negativo en la supervivencia de estos pacientes.¹⁹⁰

1.5.4.4. RADIOEMBOLIZACIÓN

La radioembolización con microesferas de itrio-90 (Y-90) es una terapia novedosa indicada para tumores en estadio intermedio y/o avanzado. En estudios prospectivos se ha comunicado una media de supervivencia de 12 meses en estadio avanzado.¹⁹¹

Es una técnica basada en embolización arterial selectiva con partículas de 20-60 μm de diámetro que quedan atrapadas en el árbol capilar tumoral. Estas partículas pueden liberar hasta 150 Gy de radiación β , induciendo necrosis tumoral debido a la embolización arterial a nivel microscópico, lo que limita la exposición a la radiación del tejido adyacente; el radioisótopo tiene una vida media de 62 horas y un radio de acción de 1 cm. La selección de los pacientes para esta terapia requiere la realización de un estudio angiográfico previo para descartar variantes anatómicas, con el fin de evitar la liberación no selectiva del itrio. Esta técnica se puede aplicar en pacientes con trombosis portal, pero presenta otras complicaciones derivadas de la liberación no

selectiva del itrio, como úlceras gastrointestinales, pancreatitis, neumonitis y colecistitis.

No se dispone de estudios comparativos con QETA y tampoco se conoce su impacto en la supervivencia.¹⁹²

1.5.5. QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

En pacientes con CHC avanzado, determinado por la invasión vascular y/o enfermedad extrahepática, se han evaluado múltiples agentes y pautas de quimioterapia sistémica, pero ninguna pauta ha demostrado prolongar la supervivencia.^{136,193-195}

Los pobres resultados con quimioterapia convencional pueden ser debidos al aumento de la expresión de proteína 1 de resistencia a multidroga (MDR1) o a una pobre liberación de los fármacos debido a la disfunción hepática. 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.¹⁹⁶

Algunas dianas de tratamiento son los receptores tirosin-cinasa; el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés: *epithelial 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 fosfatidil-inositol 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.¹⁹⁷ Entre las terapias desarrolladas hasta la actualidad destaca el fármaco denominado Sorafenib.

1.5.5.1. SORAFENIB

Sorafenib es el único agente que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con CHC en estadio avanzado. Es un fármaco inhibidor multikinasa con buena biodisponibilidad, que actúa bloqueando varias vías de señalización asociadas a la hepatocarcinogénesis, en especial la vía Raf/MEK/ERK, la cascada de señalización del protooncogén serina/treonina-proteína cinasa RAF que una vez fosforilado activa la tirosina treonina cinasa MEK, que a su vez fosforila las proteínas ERK (del inglés: *Extracellular 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.¹⁹⁸ Sus principales acciones son reducir la angiogénesis y enlentecer la proliferación celular.

El estudio SHARP (del inglés: *Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol*) 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 presentaban un estadio A de Child-Pugh y un EF 0 ó 1. Se encontraron diferencias significativas en la supervivencia, que fue mayor en el grupo Sorafenib (10.7 meses frente a 7.9 meses en el grupo placebo) y en el tiempo de progresión radiológica, que fue significativamente mayor en el grupo 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. Los pacientes que recibieron tratamiento con

inhibidores multicinasa también 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.¹⁹⁹ Estos resultados se reprodujeron en otro ensayo clínico realizado en Asia, en pacientes con CHC avanzado y donde la causa más frecuente de cirrosis fue el VHB.²⁰⁰

A pesar del beneficio en la supervivencia evidenciado por el estudio SHARP, se desconoce su eficacia en la práctica clínica ya que el 97% de los pacientes presentaban un estadio de la cirrosis Child A, lo que no es del todo representativo de los pacientes con CHC avanzado. Actualmente hay datos limitados en cuanto al uso de Sorafenib en cirrosis estadio B de Child-Pugh y su efecto sobre la supervivencia, ya que el posible impacto sobre la progresión tumoral puede no modificar la supervivencia cuando existe un deterioro importante de la función hepática. No existen estudios aleatorizados que apoyen el uso de Sorafenib en estadio B de Child-Pugh y las decisiones sobre su uso en función del riesgo–beneficio deben individualizarse. En la actualidad se desaconseja el uso de Sorafenib en pacientes con cirrosis hepática en estadio C de Child-Pugh. No hay marcadores biológicos que permitan predecir la respuesta a Sorafenib. También se desconoce si la presencia de progresión radiológica responde a una pérdida de eficacia, por lo que no se puede realizar ninguna recomendación en cuanto a suspender el tratamiento ante la progresión radiológica y se debe evaluar cada caso de forma individualizada.

Sorafenib 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,²⁰¹ pulmón,²⁰² colon o cabeza y cuello.²⁰³⁻²⁰⁵

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 terapias locorregionales, sobre todo QETA de precisión 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.

1.5.5.2. OTRAS TERAPIAS MOLECULARES DIRIGIDAS

En los últimos años se han probado mediante ensayos, terapias moleculares dirigidas que están en diferentes fases de desarrollo clínico.¹⁹⁶

Los agentes se han agrupado de acuerdo a los objetivos diana principales:

- Señales de transducción de factores de crecimiento:
 - Inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico EGFR (Erlotinib, Cetuximab, Lapatinib).^{206,207}
- Angiogénesis
 - Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial y su receptor VEGF/VEGFR (Bevacizumab, Vandetanib, Cediranib, Sunitinib).²⁰⁸
- Señales de transducción intracelular:
 - Inhibidores de la vía de señalización Ras/Raf/MEK (Lonafarnib, Selumetinib).

- Inhibidores de la cascada de señalización de la proteína fosfatidilinositol 3 cinasa a través de la proteína fosfatasa homóloga de tensina PTEN, la vía PI3K/Akt/PTEN (Sirolimus, Everolimus)
- Apoptosis:
 - Inductores de la apoptosis (Mapatumumab)
- Recambio proteínico:
 - Inhibidores de proteosomas (Bortezomib)
- Remodelación de la cromatina:
 - Inhibidores de las enzimas histona deacetilasas HDAC (Panobinostat, Vorinostat)

La combinación de estas terapias sistémicas dirigidas contra la angiogénesis junto a otras terapias como QETA, RF e IPE, están bajo investigación clínica en modelos animales y han mostrado resultados prometedores en el tratamiento del CHC.²⁰⁹ Es necesario identificar herramientas a nivel clínico y molecular que nos ayuden a seleccionarlas para mejorar su eficacia, ampliar los conocimientos del comportamiento biológico del tumor y definir biomarcadores de respuesta tumoral que ayuden a mejorar el manejo clínico. La mutación EGFR se correlaciona con una respuesta favorable a inhibidores tirosin-cinasa, demostrando que la clasificación molecular puede permitir personalizar la terapia.²¹⁰

1.5.5.3 OTRAS TERAPIAS SISTÉMICAS

En los últimos años se han evaluado múltiples agentes y pautas de quimioterapia sistémica, la mayoría de ellas basadas en doxorrubicina, pero

ninguna de ellas ha conseguido prolongar la supervivencia en pacientes con CHC.¹³⁶

Sustancias antiestrogénicas como el tamoxifeno, que se habían considerado eficaces en el tratamiento del CHC avanzado, no han demostrado un claro beneficio en los ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis realizados.¹⁹³ Otros tratamientos como el megestrol, octreótido,¹⁹⁴ derivados antiandrogénicos y seocalcitol¹⁹⁵ tampoco han demostrado su eficacia.

1.6. ESTRATEGIA ACTUAL DE ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. EL SISTEMA DE BARCELONA

En el pasado, hasta principios del año 2000, los pacientes fueron incluidos en los ensayos de tratamiento de acuerdo con la posibilidad de ser o no ser candidatos para la cirugía. El pronóstico de los pacientes inoperables puede variar mucho, con tiempos de supervivencia que varían de pocas semanas a varios años, dependiendo de la extensión del tumor y de la función hepática.

En 1999 el grupo de trabajo de cáncer hepático del Hospital Clínico de Barcelona publica un nuevo sistema para el estadiaje y tratamiento del CHC conocido por sus siglas como sistema BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*). Este es el primer sistema que tiene en cuenta las características del tumor, los síntomas relacionados con el cáncer, la función hepática y el estadio

funcional del paciente para establecer la modalidad terapéutica más adecuada.¹²³ Su principal ventaja es que vincula el estadio con las diferentes terapias y establece una estimación pronóstica. Por este motivo, es el sistema de estadiaje más utilizado en la práctica clínica. El sistema BCLC estratifica a los pacientes con CHC en cinco etapas (BCLC 0: muy inicial, BCLC A: inicial, BCLC B: intermedio, BCLC C: avanzado y BCLC D: etapa terminal) (Figura 8).

El **estadio muy inicial** es realmente difícil de diagnosticar, tiene un pronóstico excelente porque no existe invasión vascular ni diseminación, su probabilidad de supervivencia a los 5 años tras tratamiento mediante cirugía o radiofrecuencia puede ser superior al 80%; se corresponde con pacientes asintomáticos (EF 0) con tumores únicos < 2 cm y con una buena función hepática (Child A).

El **estadio inicial** incluye a pacientes con función hepática conservada (Child-Pugh A o B) con CHC único o hasta 3 nódulos menores o iguales a 3 cm. Estos pacientes son candidatos a resección quirúrgica, trasplante hepático o terapias ablativas y la probabilidad de supervivencia a los 5 años es del 50 a 75%. Si no reciben tratamiento la mediana de supervivencia no es superior a 3 años.

El **estadio intermedio** incluye pacientes Child-Pugh A o B con tumores grandes o multifocales (irresecables), libres de síntomas y sin invasión macrovascular o diseminación a distancia. Estos pacientes son candidatos a tratamiento con QETA. La expectativa de supervivencia media sin tratamiento es alrededor de 16 meses, mientras que la quimioembolización mejora la mediana de supervivencia a más de 24 meses.

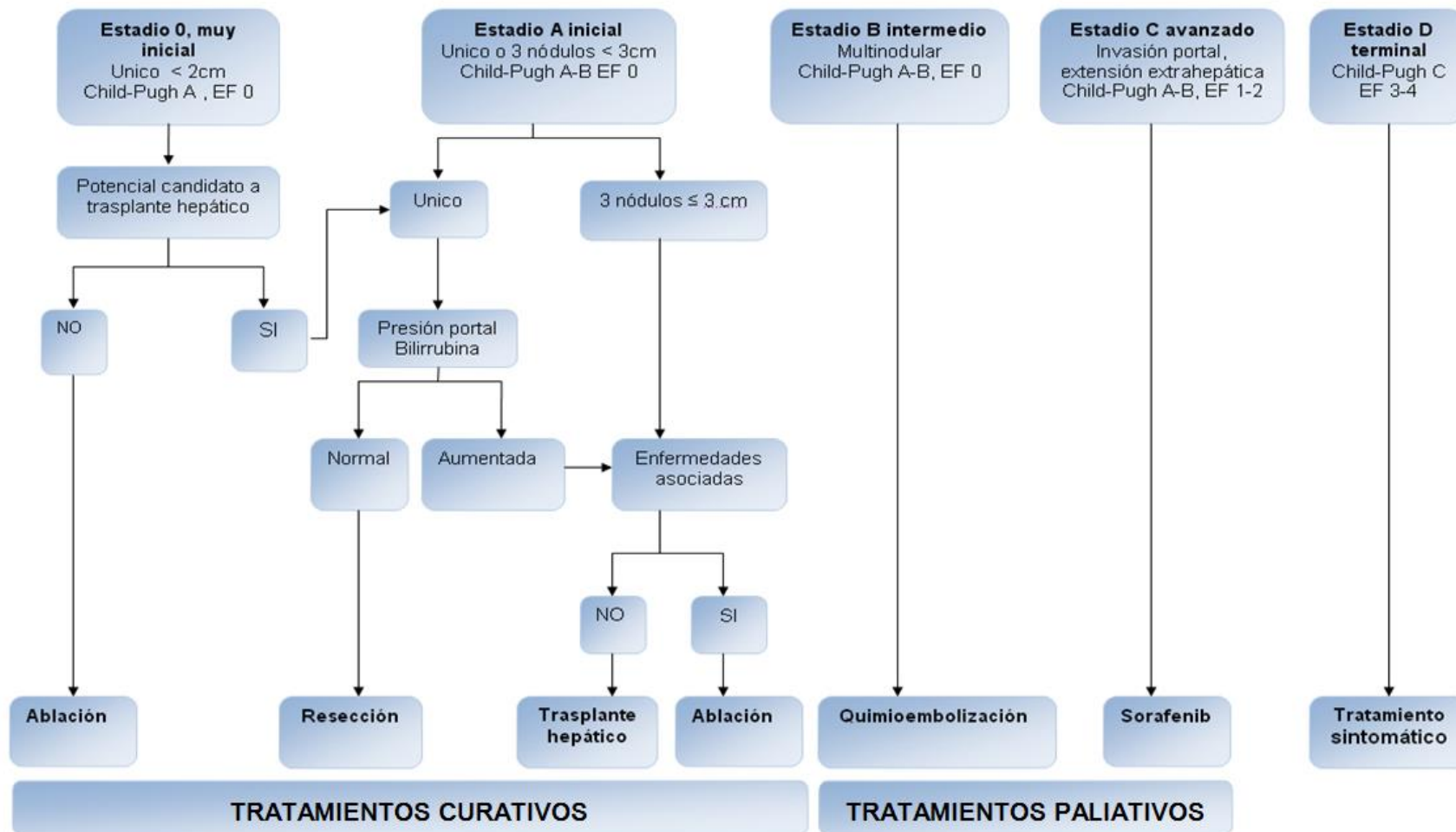


Figura 8. Sistema de estadificación del Barcelona Clinic Liver Cancer.¹²³ (EF: estado funcional)

El **estadio avanzado** comprende el CHC con síntomas, invasión vascular o diseminación a distancia. Su expectativa de vida es del 50% al año y la terapia de elección es el Sorafenib. La mediana de supervivencia sin tratamiento es de alrededor de 8 meses y de 10 meses si reciben Sorafenib.

Finalmente el **estadio terminal**, con afectación tumoral extensa que ocasiona un deterioro severo de su estado funcional (EF >2) y/o estadio de Child-Pugh C, tiene un pronóstico muy desfavorable con una expectativa de vida de tan solo 3 meses.

Las últimas guías de práctica clínica^{4,47} consideran al sistema BCLC como el más adecuado para todo paciente diagnosticado de CHC.

1. LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL Y SU ADECUADA APLICACIÓN EN LA TERAPIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El hígado dispone de un flujo sanguíneo dual a través del sistema venoso portal y la arteria hepática. En condiciones anatómicas 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%. Sin embargo, 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.^{210,211} Es precisamente esta nueva configuración anatómica protagonizada por la arterialización tumoral el fundamento de la QETA. La arteria hepática es utilizada como vía para tratar el tumor, de forma que el hígado no tumoral no se afecte por la terapia. El procedimiento de la QETA consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, 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 embolizantes²¹³ (Figura 9).

El objetivo de la QETA es liberar en el tumor una dosis altamente concentrada de un agente quimioterápico e inducir necrosis tumoral preservando tanto parénquima hepático sano como sea posible, con el objetivo de minimizar la toxicidad sistémica y prolongar la supervivencia del paciente. La concentración intratumoral del quimioterápico conseguida con la QETA, se estima entre 10 y 100 veces más alta que después de recibir tratamiento con quimioterapia sistémica.²¹⁴ Además, la embolización reduce el flujo arterial intratumoral lo que prolonga el tiempo de contacto del citostático con las células tumorales. La embolización puede realizarse con diferentes agentes, la esponja de gelatina, las bobinas de acero,²¹⁵ las microesferas de almidón degradables,²¹⁶ los coágulos de sangre autóloga,²¹⁷ las partículas de alcohol de polivinilo,²¹⁸ las esferas liberadoras de fármacos²¹⁹ y las emboesferas.²²⁰ Cada

uno de ellos embolizan en distintos territorios del árbol arterial dependiendo de su diámetro y producen una oclusión de duración limitada. Las partículas de esponja de gelatina es el agente más utilizado, provocando una oclusión temporal, ya que a las 2 semanas se produce la recanalización arterial.²¹⁵

En definitiva, la QETA combina el efecto de la administración intraarterial de la quimioterapia aplicada a la lesión con el de la necrosis isquémica inducida por la embolización arterial.²²¹

Existen diversos agentes citostáticos disponibles, como mitomicina, mitoxandrona, SMANC (fármaco macromolecular conjugado de neocarcinostatina y ácido estireno-comaleico), pero los más utilizados han sido adriamicina y cisplatino.¹³¹

En la actualidad no existe un protocolo estandarizado en cuanto al agente embolizante de elección, grado de embolización, agente quimioterápico, dosis, uso de lipiodol o no para vehiculizar el quimioterápico y uno de los grandes problemas es que esta terapia se aplica de una forma tremendamente heterogénea según el centro donde se realiza.

Debido al efecto isquémico transitorio que produce la QETA, es necesario practicar sesiones repetidas, existiendo para ello dos estrategias: 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.²¹³ Para su aplicación se requiere que el paciente se mantenga asintomático, con una función hepática preservada (estadio A de Child-Pugh), el tumor sea grande (≥ 5 centímetros) o multifocal, que el sistema venoso portal esté permeable y que no exista diseminación extrahepática.²²²

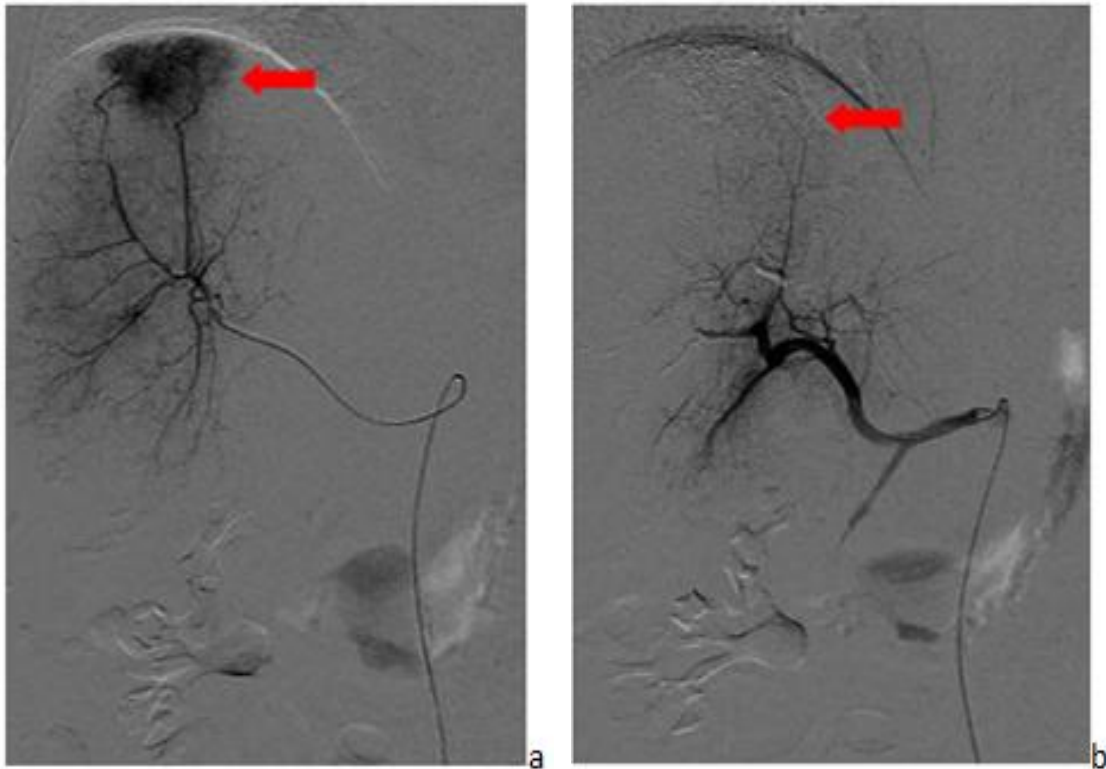


Figura 9. a) Cateterización selectiva de la arteria hepática con vascularización tumoral anómala de un carcinoma hepatocelular (flecha) en un paciente de 72 años. b) Ausencia de vascularización tras la embolización de la arteria que nutre al tumor (flecha).

La QETA está totalmente contraindicada en sujetos con alteración del flujo portal (trombosis portal completa o flujo hepatófugo), alteraciones significativas de la coagulación, insuficiencia renal o cirrosis hepática en estadios B avanzado y C de Child-Pugh.²²³ La trombosis venosa portal aumenta el riesgo de que la terapia precipite un fallo hepático, pero algunos grupos no han encontrado un aumento de las complicaciones tras realizar embolizaciones muy selectivas en pacientes con trombosis portal parcial.²²⁴

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.²²³ La QETA se utiliza sobre tumores no tributarios de opciones terapéuticas potencialmente curativas tales como la resección quirúrgica, el

trasplante o las terapias ablativas, por lo que se debe informar con toda claridad al paciente y a su familia que se trata de una terapia paliativa. En otras ocasiones se utiliza 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 punto de que se sobrepasen los criterios de trasplante o incluso se produzca el fallecimiento del paciente.²²⁵

La respuesta al tratamiento se evalúa mediante TC o RM, que se realizan en un periodo no inferior a un mes, valorando las áreas de necrosis intratumoral inducidas por la terapia y la reducción de tumor viable.⁹⁵ Se han descrito diferentes criterios de respuesta pero los más utilizados son los de la OMS (Tabla 7). 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%.²²⁶ Este es su principal inconveniente, la mayoría de los pacientes van a experimentar progresión de su enfermedad aunque hayan conseguido respuesta inicial.

A pesar de la selección estricta de los sujetos, la QETA no es un procedimiento exento de efectos secundarios. El más frecuente 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. La fiebre es un reflejo de la propia necrosis tumoral aunque en ocasiones puede deberse a una complicación local grave, como un absceso hepático o una colecistitis aguda.²²⁷ 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 expresa por ictericia, ascitis o hemorragia digestiva.²²⁸

La mortalidad relacionada con la terapia se ha estimado entre 0-10%.²²⁹ Los treinta días que siguen al procedimiento es el intervalo de tiempo aceptado para atribuir las complicaciones a la propia terapia y no a la evolución natural del CHC y de la cirrosis hepática subyacente. Las causas de fallecimiento son insuficiencia hepática aguda (la más frecuente), insuficiencia renal aguda, hemorragia digestiva alta, ruptura tumoral y sepsis.²³⁰

Tabla 7. Criterios de la Organización Mundial de la Salud para evaluar la respuesta al tratamiento del carcinoma hepatocelular.²³¹

RESPUESTA COMPLETA	Desaparición completa del tumor
RESPUESTA PARCIAL	Reducción de la masa tumoral > 50%
ENFERMEDAD ESTABLE	Reducción de la masa tumoral < 50% o incremento < 25%
PROGRESIÓN TUMORAL	Incremento de la masa tumoral > 25%
RESPUESTA OBJETIVA	Respuesta completa o parcial mantenida al menos 6 meses

Como ya se ha expuesto previamente se considera a la QETA una terapia con intención paliativa pero se dispone de evidencias que muestran un beneficio sobre la supervivencia, por lo que se ha convertido en el tratamiento de referencia en pacientes asintomáticos con CHC multinodular.^{84,47}

Su beneficio en términos de supervivencia se basa en dos ECA y dos metaanálisis que demostraron que la QETA es superior respecto a tratamiento sintomático en sujetos con CHC en estadio intermedio.^{131,222,227,229} La mediana de supervivencia es de 16 meses sin tratamiento y superior a 24 meses cuando reciben la terapia.²³²⁻²³⁴

Los ECA en los que se ha evaluado la eficacia de la QETA publicados hasta 2002, no consiguieron demostrar un beneficio sobre la supervivencia a pesar de haber evidenciado un marcado efecto antitumoral del tratamiento.²³⁵⁻²³⁸ Se argumentó que las posibles causas por las que no se pudo demostrar el incremento de la supervivencia pudieron ser las siguientes: un defecto tanto en la selección de los pacientes como en la técnica de aplicación, un seguimiento inadecuado posterior a la aplicación de la terapia y una cadencia errónea en la realización de sesiones sucesivas.^{211,238} Por lo tanto, hasta el año 2002 los beneficios de esta terapia con intención paliativa fueron muy controvertidos.

En el año 2002 se publicaron dos ECA que consiguieron demostrar el beneficio real sobre la supervivencia en el grupo tratado frente al grupo control. El primer ensayo lo publica el grupo de Barcelona, Llovet²²² en 112 pacientes de los que 37 fueron tratados con EA, 40 mediante QETA y 35 fueron asignados al grupo control. La probabilidad de supervivencia al primer y segundo año fue 75% y 50% para la embolización, 82% y 63% para la QETA y 63% y 27% para el grupo control. Los datos más relevantes de este ensayo se muestran en la Tabla 8.

En el segundo ECA, realizado en China,²²⁷ 40 pacientes se trataron mediante QETA y 39 recibieron tratamiento sintomático (grupo control). La supervivencia actuarial fue significativamente superior en el grupo tratado (57% al año, 31% a los 2 años y 26% a los 3 años) que en el grupo control (32% al año, 11% a los 2 años y 3% a los 3 años). Por tanto, quedó demostrado que la QETA mejoraba significativamente la supervivencia también en pacientes asiáticos (Tabla 9).

El grupo de Barcelona publicó un metaanálisis que recogía los datos de los siete ECA existentes en el que se comparó la opción de terapia activa

mediante embolización (QETA²³⁵⁻²³⁸ y EA²¹¹) frente al grupo control que recibió tratamiento sintomático. De nuevo quedó demostrado el impacto positivo de las terapias embolizantes (EA y QETA), mostrando una supervivencia a los 2 años del 41% en el grupo tratamiento frente al 27% en el grupo control. En el análisis de sensibilidad la QETA con cisplatino o doxorubicina demostró un beneficio significativo (OR, 0.42; IC 95%:0.20-0.88), pero no fue así con la EA (OR 0.59; IC 95%:0.29-1.20). La conclusión fue que la QETA mejoraba la supervivencia y debía ser el tratamiento de elección del CHC irreseccable¹³¹ (Tabla 10).

Posteriormente, una revisión sistemática Cochrane en la que se incluyen nueve estudios aleatorizados (seis ensayos evaluaron la QETA y tres ensayos evaluaron la EA frente a ninguna intervención) no encuentra una evidencia firme que pueda apoyar el uso de la QETA sobre placebo en la mejoría de la supervivencia.²³⁹ Sin embargo, esta revisión ha sido muy criticada por haber incluido estudios con una selección subóptima de pacientes y por no existir uniformidad en cuanto al tratamiento, ya que en varios de ellos se utilizaron terapias combinadas como cirugía o tamoxifeno.

A pesar de que ha quedado demostrado el beneficio de la QETA sobre la supervivencia, todavía existen muchos aspectos mal conocidos y que convendría evaluar en futuros estudios. Así, se desconoce el mejor agente embolizante y también el mejor quimioterápico. También se desconoce cual es la mejor estrategia de tratamiento, “a demanda” o a intervalos predeterminados, no existiendo desafortunadamente estudios prospectivos que permitan recomendar una de estas dos estrategias. Se precisan estudios que permitan identificar a los pacientes que van a obtener una mejor respuesta en términos de supervivencia para así poder seleccionar los más idóneos para esta terapia

Tabla 8. Características principales del ensayo clínico sobre el tratamiento del carcinoma hepatocelular irreseccable publicado por el grupo de Barcelona.²²²

	EA n=37	QETA n=40	TS n=35
Edad media en años (límites)	64 (62-67)	63 (61-66)	66 (64-68)
Sexo (M/F) [n (%)]	30 (81) / 7 (19)	32 (80) / 8(20)	23 (66) / 12(34)
Etiología [n (%)]			
VHC	30 (81)	33 (82)	32 (91)
VHB	2 (5)	4 (10)	1 (3)
Alcohol	4 (11)	3 (8)	1 (3)
Otras	1 (3)	--	1 (3)
Estadio tumoral [n (%)]			
Solitario	9 (24)	13 (32)	8 (23)
Multinodular	27 (73)	26 (65)	27 (77)
Diámetro del tumor principal en mm [media (límites)]	52 (46-60)	49 (40-58)	44 (39-49)
Estado funcional (0/1/2) (n)	28/7/2	35/4/1	27/4/4
Agente	Esponja de gelatina	Doxorrubicina 50 mg y esponja de gelatina	---
Media de sesiones (límites)	3,08 (0-7)	2,8 (1-8)	0
Respuesta objetiva [n (%)]	16(43)	14(35)	0
Muertes por el tratamiento (n)	0	1	0
Complicaciones graves (n)	7	11	0
Supervivencia (%)			
1 año	75	82	63
2 años	50	63	27
3 años	29	29	17

EA: embolización arterial; QETA: quimioembolización transarterial; TS: tratamiento sintomático; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B.

Tabla 9. Características principales del ensayo clínico sobre el tratamiento del carcinoma hepatocelular irreseccable realizado en China.²²⁷

	QETA n=40	TS n=39
Edad media en años (límites)	62 (53-69)	63 (53-70)
Sexo (M/F) (n)	36/4	34/5
Antígeno de superficie VHB (positivo/negativo) (n)	34/6	29/10
Estadio tumoral (solitario/multinodular) (n)	17/23	15/24
Diámetro medio del tumor principal en cm (límites)	7 (4-14)	7 (5-11)
Estado funcional (0/1/2/3) (n)	20/16/3/1	14/19/4/2
Obstrucción portal (derecha/izquierda/principal) (n)	6/3/0	7/5/0
Agente	Cisplatino 30mg y esponja de gelatina	---
Media de sesiones (límites)	4,5 (1-15)	0
Respuesta objetiva [n (%)]	11 (27)	1 (2,6)
Muertes asociadas al procedimiento	No valoradas	No
Complicaciones (%)	67	No
Supervivencia (%)		
1 año	57	32
2 años	31	11
3 años	26	3

QETA: quimioembolización transarterial; TS: tratamiento sintomático; VHB: virus de la hepatitis B.

Tabla 10. Principales aspectos de la revisión sistemática sobre los ensayos clínicos controlados y aleatorizados del tratamiento del carcinoma hepatocelular con quimioembolización transarterial.¹³¹

Autor, año de publicación y agentes utilizados en los estudios	Nº sesiones (media ± DE)	Nº pacientes	Etiología VHC/VHB/alcohol (n)	Child-Pugh A (%)	Trombosis portal segmentaria [n (%)]	Respuesta objetiva [n (%)]	Supervivencia (%)	
							1 año	2 años
Lin et al. 1988		63	-/80/-	---	No descrito			
EA (ivalon+gelfoam)	2,1±1	21				13(61,9)	42	25
QETA +5-fluoruracilo IV	1	21				10(47,6)	20	20
5-fluoruracilo IV		21				2(9,5)	13	13
Pelletier et al. 1990		42	-/7/70	88%	No descrito			
QETA (gelfoam+doxorubicina 50 mg)	2	21				7(33)	24	
Tratamiento conservador		21				0	33	
Group etude et al. 1995		96	8/5/78	100%	7 (7,2%)			
QETA (gelfoam+cisplatino 70 mg)	2,9	50				7(16)	62	38
Tratamiento conservador		46				2(5)	43	26
Pelletier et al. 1998		73	15/16/53	76%	0			
QETA (gelfoam+cisplatino 2mg/kg) +tamoxifeno	2,8	37				9(24)	51	24
Tamoxifeno		36				2(5,5)	55	26
Lo et al. 2002		79	-/80/-	---	21(26%)			
QETA (gelfoam+cisplatino 30 mg)	4,8	40				11(27)	57	31
Tratamiento conservador		39				1(2,6)	32	11
Llovet et al. 2002		112	85/6/7	70%	0			
EA (gelfoam)	3,08	37				16(43)	75	50
QETA (gelfoam+doxorubicina 50 mg)	2,08	40				14(35)	82	63
Tratamiento conservador		35				0	63	27

DE: desviación estándar; EA: embolización arterial; QETA: quimioembolización transarterial; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B.

Recientemente se ha evaluado el uso de la DEB-TACE (del inglés: *Drug-Eluting Beads-Transarterial Chemoembolization*) o QETA de precisión. Esta técnica utiliza esferas de alcohol polivinilo deformables, cargadas de adriamicina a altas dosis (150 mg) y una vez se inyectan a nivel de la vascularización tumoral, liberan lentamente el fármaco quimioterápico durante 1 semana. La técnica combina la liberación local y controlada de adriamicina, asegurando una alta retención intratumoral de la droga con una toxicidad sistémica mínima, a la vez que las esferas que embolizan el tumor provocan una isquemia arterial. La QETA de precisión obtiene tasas de respuesta objetiva entre el 66 y el 85% y una supervivencia al primer y segundo año del 92-97% y 88-91%, respectivamente.²⁴⁰ Asimismo, se ha observado una reducción significativa de los efectos secundarios, lo que facilitaría su uso en pacientes con cirrosis estadio B de Child. Actualmente no disponemos de ensayos clínicos que determinen la superioridad de esta técnica sobre la QETA convencional con lipiodol.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El CHC es una enfermedad muy heterogénea, con muchas variables que afectan tanto su evolución como la respuesta al tratamiento. A pesar de la extensa implantación de los programas de vigilancia sobre pacientes diagnosticados de cirrosis hepática para la detección del CHC en estadio inicial, la mayor parte de los pacientes son diagnosticados en un estadio intermedio-avanzado, circunstancia en la que resulta imposible la aplicación de terapias con intención curativa.

En el estadio intermedio, la QETA ha sido la opción terapéutica más utilizada, ya que consigue una tasa de respuesta objetiva del 35%,^{131,222} induce un enlentecimiento de la progresión tumoral y especialmente, ocasiona un aumento de la supervivencia, como lo avalan dos estudios controlados^{222,227} y un metaanálisis de los datos acumulados.¹³¹ Por el contrario, una revisión sistemática Cochrane no encuentra una evidencia firme que pueda apoyar el uso de la QETA sobre placebo;²³⁹ sin embargo, los resultados de esta última revisión ofrecen muchas dudas en sus conclusiones, debido a que existen importantes debilidades en la selección de los estudios escogidos.

El estadio intermedio está formado por un conjunto muy heterogéneo de tumores que incluye pacientes con Child-Pugh A y B, con un tamaño tumoral muy variable, tumores únicos grandes (tumor irreseccable de más de 5 cm, sin definir un tamaño máximo) o tumores multifocales (más de tres tumores de más de 3 cm) y sin síntomas relacionados con el cáncer. Todo ello plantea importantes desafíos para el manejo terapéutico, ya que hay una variación considerable de los beneficios clínicos en los pacientes potencialmente candidatos a esta terapia.

Además de la variabilidad que ofrece el estadio intermedio, en los trabajos publicados existe una amplia variedad respecto a los pacientes que se han incluido, debido a la diversidad en cuanto a la distribución geográfica, existencia de unos criterios de inclusión distintos, variaciones epidemiológicas respecto a infección por virus de hepatitis B y C, diferencias en el agente quimioterápico o embolizante utilizado y diferencias en cuanto al régimen terapéutico utilizado (pauta fija o retratamiento únicamente cuando se detecta revascularización de las lesiones). Todos estos factores hacen imposible recomendar una misma estrategia de forma global a todos los pacientes y obligan a que cada nuevo caso deba individualizarse.

La hipótesis de esta tesis doctoral es que es posible identificar variables relativas al paciente, al tumor y al mismo procedimiento de QETA implicadas en la respuesta del CHC al tratamiento. La identificación de variables predictivas de una respuesta favorable permitiría optimizar la selección de candidatos, lo que redundaría en una mejora de los resultados y eficacia de la QETA.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es evaluar los factores predictivos asociados a supervivencia global, a supervivencia libre de enfermedad, a respuesta tumoral y a seguridad en pacientes con CHC en estadio intermedio de la BCLC tratados con QETA.

2.1. OBJETIVOS PRIMARIOS

- Establecer la supervivencia global y actuarial de pacientes con CHC que han recibido tratamiento con QETA.
- Identificar los factores predictivos de supervivencia.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valoración de la seguridad de la QETA a partir del análisis de sus efectos adversos y las complicaciones relacionadas directamente con la aplicación de la terapia.
- Valoración de la respuesta tumoral completa y objetiva
- Determinar los factores predictivos de respuesta tumoral completa y objetiva
- Medición de la supervivencia libre de enfermedad
- Determinar los factores predictivos de la supervivencia libre de enfermedad

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO Y PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

1.1. PACIENTES

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes diagnosticados de CHC en estadio B o intermedio de la BCLC en la consulta monográfica de lesiones focales hepáticas del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia durante el periodo comprendido entre mayo de 2002 y junio de 2010. Los pacientes incluidos en el estudio procedían del Departamento de Salud Dr. Peset.

El diagnóstico de sospecha inicial del CHC se obtuvo tras la realización de una ecografía en el contexto de los programas de vigilancia semestral de CHC en pacientes diagnosticados de cirrosis hepática o como hallazgo casual al efectuar un examen mediante una técnica de imagen (ecografía o TC) por otro motivo.

El diagnóstico definitivo se realizó bien mediante criterios no invasivos utilizando técnicas dinámicas de imagen (ecografía con contraste, TC abdominal o RM abdominal) o bien mediante criterios histológicos. Como criterio diagnóstico no invasivo se consideró la existencia del patrón vascular específico, caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o en fase venosa tardía.

Los criterios histológicos que debían cumplirse para determinar el diagnóstico incluyeron la combinación de los siguientes hallazgos:¹⁰⁷

- aumento de la densidad celular 2 veces por encima del tejido circundante, con un aumento de la relación núcleo/citoplasma y patrón de trabécula fina irregular

- positividad intensa del epitelio vascular sinusoidal para el CD34
- tinción inmunohistoquímica positiva para glypican 3, HSP 70 y/o glutamina sintetasa¹⁰⁸
- invasión estromal
- transformación grasa difusa
- patrón pseudoglandular
- ausencia de epitelio biliar
- aparición de arterias no pareadas

Los pacientes fueron incluidos en el estudio cuando se consideró indicada la terapia mediante QETA tras su evaluación por un comité multidisciplinar integrado por los siguientes facultativos: el digestólogo responsable de la mencionada consulta, cirujanos hepatobiliares, oncólogos, radiólogos del área abdominal y radiólogos intervencionistas.

Se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de CHC en estadio B o intermedio de la BCLC, es decir, pacientes con CHC multinodular sin invasión vascular ni extrahepática que se encontraban asintomáticos y con una función hepática preservada.

Se excluyeron aquellos pacientes que reunían cualquiera de las siguientes características:

- rechazo del paciente a recibir la terapia
- estadio funcional hepático avanzado (Child-Pugh clase C)
- encefalopatía hepática

- ascitis refractaria
- antecedente de hemorragia por varices esofagogástricas en los últimos 3 meses
- invasión vascular tumoral
- diseminación extrahepática
- shunt portosistémico
- presencia de flujo portal hepatófugo
- alteración de la coagulación (recuento plaquetar $< 50.000/ \text{ml}$ o índice de Quick $< 50\%$)
- insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina $> 1,5 \text{ mg/dl}$)
- antecedente de hemoperitoneo o ruptura tumoral
- contraindicación a la administración de adriamicina (bilirrubina $> 8 \text{ mg/dl}$, recuento de leucocitos $< 3000/\text{ml}$, fracción de eyección ventricular $< 50\%$)
- embarazo
- consumo activo de drogas

Aquellos pacientes que habían recibido previamente otras terapias (resección quirúrgica, RF o IPE) fueron aceptados para ser tratados con QETA a condición de que el CHC tratado hubiera progresado hasta alcanzar el estadio B o intermedio. En estos pacientes, la supervivencia y la respuesta tumoral se valoraron a partir del momento en que recibieron la terapia transarterial.

1.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

1.2.1. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Las técnicas dinámicas de imagen utilizadas para el diagnóstico fueron: TC multidetector (TCMD), RM y ecografía con contraste.

La TCMD se realizó con un equipo de 64 sistemas (General Electric Light Speed VCT) con grosor de corte de 2.5 mm. La exploración se efectuó administrando intravenosamente 120 ml de una solución de contraste iodado (Optiray Ultraject®) a una concentración de 320 mg/ml. Los 120 ml fueron inyectados a una velocidad de 3 ml/seg y tras su administración las imágenes fueron adquiridas en 3 fases: arterial con un retraso calculado mediante seguimiento de bolo, portal a los 35 segundos de la arterial y tardía a los 150 segundos. El paciente debía permanecer en ayunas desde 4-6 horas antes y haber bebido 1 litro de agua una hora antes de la realización de la exploración. En la Figura 10 se muestra una secuencia de un CHC obtenida mediante TCMD.

La RM se realizó con un equipo Phillips (MR Systems Intera) de 1.5-T mediante el siguiente protocolo: secuencias axiales eco de gradiente T1 en fase y fase opuesta, coronal T2 TSE con supresión grasa, axial STIR, secuencia de difusión en plano axial (valores b de 0, 50, 200 y 1000), axial eco de gradiente con adquisición 3D y supresión grasa (THRIVE) antes y tras la administración de contraste hepatoespecífico basado en Gadolinio (Multihance®) con 3 fases dinámicas (arterial con cálculo de bolo; portal a los 30 segundos y de equilibrio a los 3 minutos), otra tardía a los 5 minutos y una final hepatobiliar a las 2 horas si se precisaba. El paciente debía permanecer en ayunas desde 4-6 horas antes de la exploración. En la Figura 11 se muestran imágenes típicas de CHC de una secuencia obtenida mediante RM.

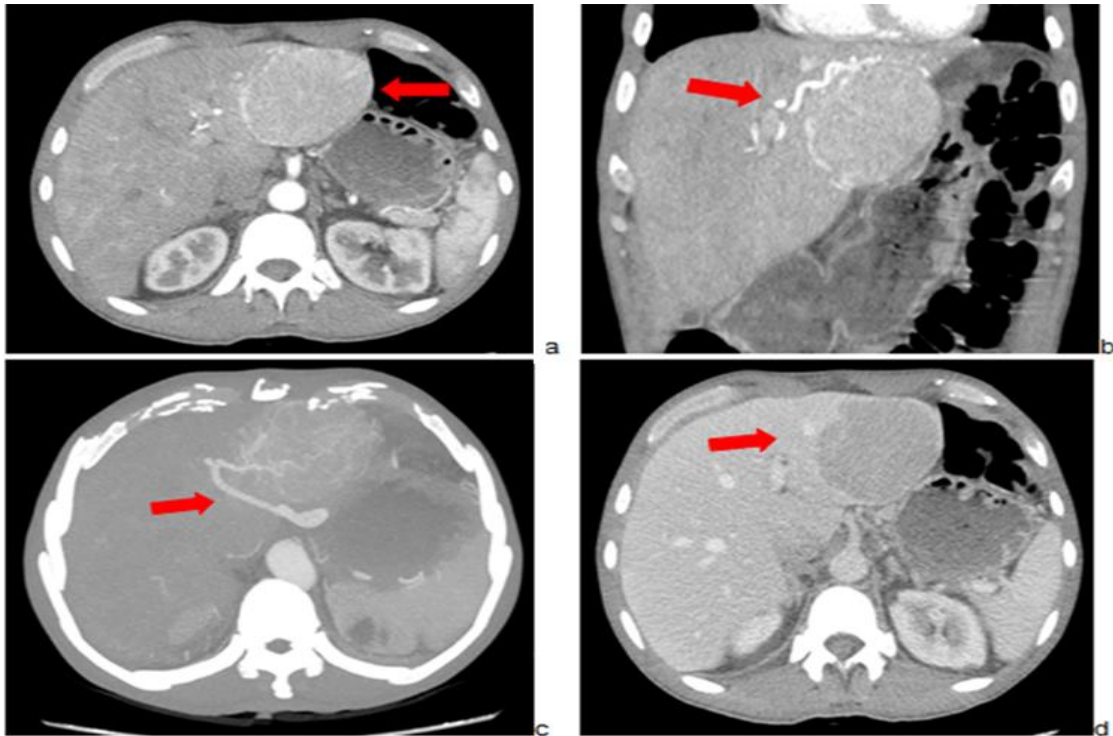


Figura 10. Tomografía computarizada abdominal con contraste realizada en un paciente de 63 años. Se observa un carcinoma hepatocelular en el lóbulo hepático izquierdo de 75x66x69 mm con realce en fase arterial, presencia de pseudocápsula (Figura a, flecha) y arteria nutricia (rama del tronco celíaco) (Figuras b y c, flechas) y desaparición del contraste en fase portal (fenómeno del lavado o "washout") (Figura d, flecha).

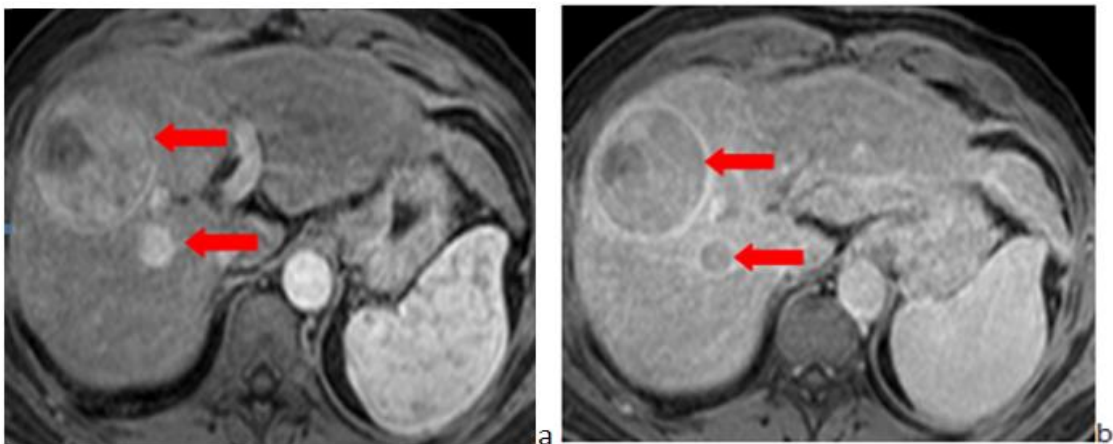


Figura 11. a) Resonancia magnética abdominal realizada en un paciente de 72 años. Se observa la presencia de dos carcinomas hepatocelulares en segmento VIII de 69 y 22 mm de diámetro, repectivamente (flechas). Las lesiones presentan captación en fase arterial. b) Las dos lesiones (flechas) presentan lavado precoz y pseudocápsula en la fase venosa portal, criterios de carcinoma hepatocelular.

La ecografía con contraste se realizó usando como contraste hexafluoruro de azufre (SonoVue®). Se usó el ecógrafo Aplio 80 de Toshiba, con un transductor convex multifrecuencia (2-5 MHz). Previamente se realizó una ecografía convencional y se localizaron las lesiones focales en el parénquima hepático y a continuación se realizó la inyección de 2.4 ml de contraste en la vena antecubital seguida de la inyección de 5 ml de suero salino y se procedió a realizar la ecografía con contraste a tiempo real durante 5 minutos. Se realizaron como máximo 2 inyecciones por paciente, con un intervalo entre ellas de 4-5 minutos. La lesión diana y el parénquima hepático circundante fueron observados continuamente durante 5 minutos después de la inyección del contraste, debiéndose observar los patrones de realce en las distintas fases: arterial a los 15-30 segundos, portal a los 30-120 segundos y tardía a los 120-300 segundos. Como con las otras exploraciones, el paciente debía mantener un ayuno de 4-6 horas. En la Figura 12 se muestran imágenes de una secuencia característica de CHC obtenidas mediante ecografía con contraste.

Antes de la realización de las técnicas radiológicas, los pacientes otorgaron por escrito su consentimiento informado para la administración de contrastes intravenosos.

Para el diagnóstico no invasivo mediante las técnicas dinámicas de imagen se han seguido los criterios establecidos por la AASLD publicados en 2005. El nódulo detectado en las pruebas de imagen debía presentar un patrón vascular específico, caracterizado por captación intensa del contraste en fase arterial y lavado precoz en la fase venosa.

A su vez, dependiendo del tamaño del nódulo se debían valorar los hallazgos radiológicos junto a los niveles serológicos de AFP cuando el nódulo tenía un tamaño superior a 2 cm de diámetro. Si el comportamiento vascular no

era específico mediante las pruebas de imagen se debía realizar un estudio histológico de la lesión. Las directrices que se siguieron para realizar el diagnóstico se reflejan en la Figura 13.

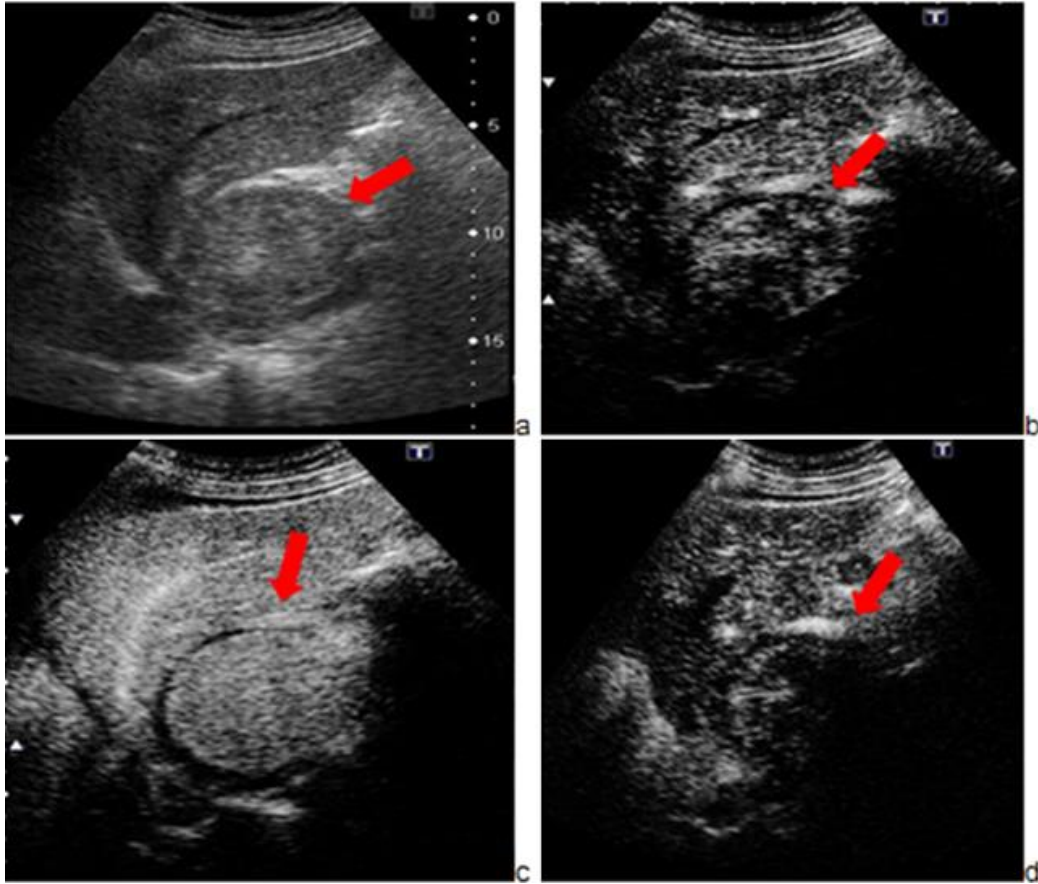


Figura 12. Ecografía abdominal realizada en una paciente de 74 años. Se observa una lesión focal hepática en el lóbulo caudado de 58 mm (Figura a, flecha). Tras inyección de contraste se observa un realce en fase arterial (Figuras b y c, flechas), con lavado en la fase portal (Figura d, flecha). Este comportamiento es característico del carcinoma hepatocelular.

Los pacientes que requirieron la realización de una biopsia hepática fueron ingresados en el Servicio de Medicina Digestiva. Antes de la realización de la biopsia los pacientes otorgaron por escrito su consentimiento informado para la realización de la técnica.

En el hemitórax derecho y bajo control ecográfico, entre la línea axilar media y anterior y entre el sexto y noveno espacios intercostales, un radiólogo realizó la biopsia percutánea con aguja *Tru-Cut* de 18 gauges (G).

Tras la realización de la biopsia, el paciente permaneció ingresado durante 24 horas. Ninguno de los pacientes presentó ninguna complicación grave.

La muestra se remitió al Servicio de Anatomía Patológica y fue valorada por un patólogo experto. El hallazgo de hepatocitos atípicos formando placas irregulares separadas por sinusoides recubiertos de células de Kupffer se consideró diagnóstico de CHC. En casos dudosos se realizaron tinciones con marcadores que incluyeron CD34, CK 7, glypican 3, HSP-70 y glutamina sintetasa.

Tras obtener el diagnóstico se realizó un estudio de extensión y una valoración de la función hepática. El estudio de extensión fue efectuado mediante la práctica de radiología simple de tórax así como de TC y/o RM abdominales. La función hepática fue evaluada mediante la clasificación Child-Pugh y la puntuación MELD. La situación funcional de cada paciente se valoró con la clasificación ECOG sobre el EF (Tabla 6).

Se utilizó la clasificación BCLC (Figura 8) para efectuar el estadiaje tumoral y seleccionar los pacientes susceptibles de tratamiento con QETA.

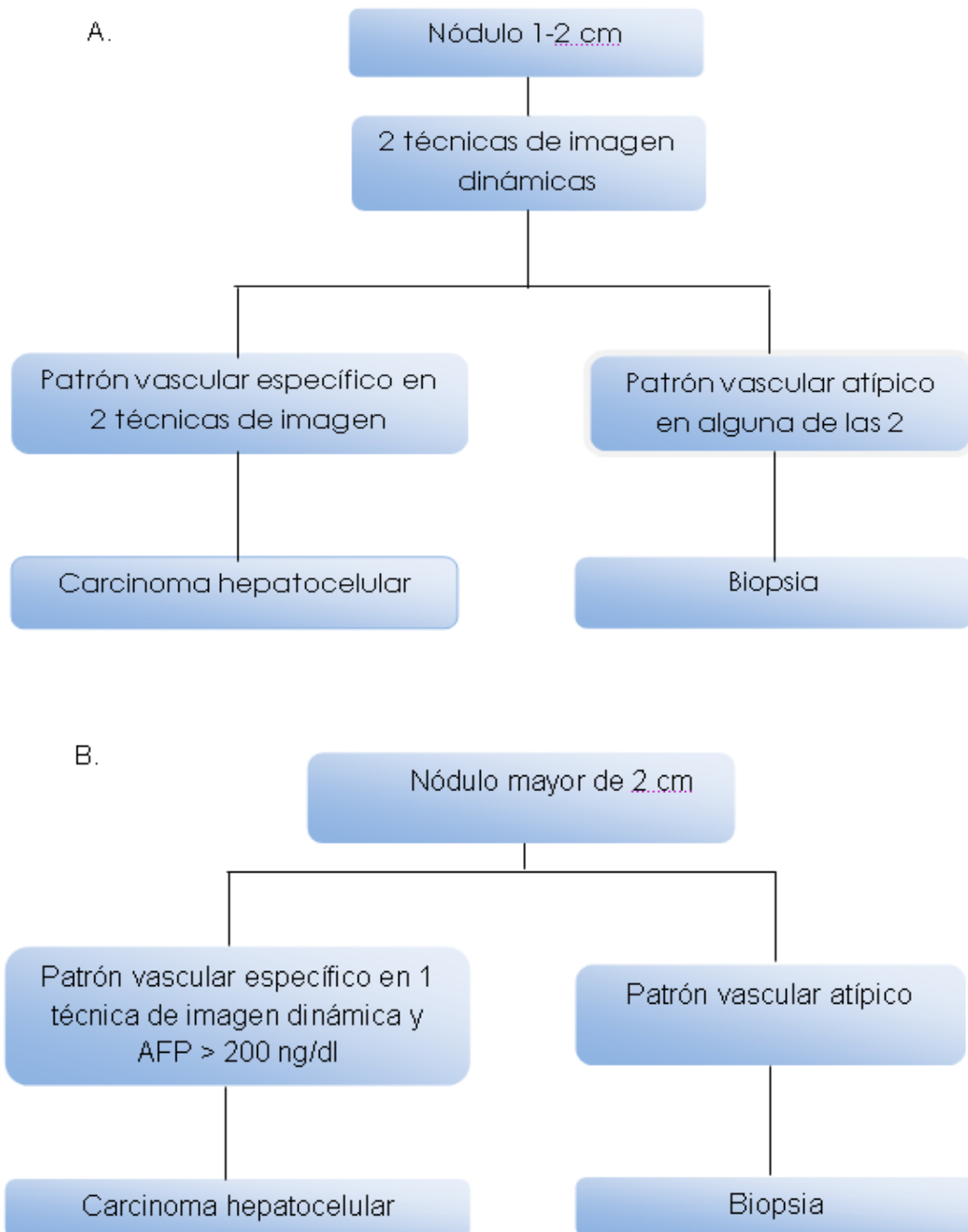


Figura 13. Algoritmo seguido en el presente estudio para el diagnóstico de un nódulo hepático detectado mediante ecografía abdominal en un paciente con cirrosis hepática. A: Nódulo de 1-2 cm de diámetro. B: Nódulo mayor de 2 cm de diámetro

1.2.2. PROTOCOLO TERAPÉUTICO

Los pacientes diagnosticados de CHC en estadio intermedio que cumplieron los criterios de inclusión, no presentaron ningún criterio de exclusión y aceptaron recibir el tratamiento con QETA fueron ingresados 12 horas antes de la realización del procedimiento. Se practicó un control analítico de hemostasia y permanecieron en ayunas las 12 h previas. No se utilizó profilaxis antibiótica por no existir evidencia de su eficacia.²⁴¹

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de la realización de la técnica. La QETA se realizó por radiólogos intervencionistas del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Dr. Peset.

El procedimiento de la QETA se realizó mediante la punción con una cánula de 18 G de la arteria femoral común derecha, la arteria femoral común izquierda o la arteria braquial izquierda dependiendo de las posibilidades de abordaje. Por medio de un introductor vascular de 5 French (F) se introdujo una guía hidrofílica (Terumo®) y un catéter hidrofílico cobra de 5 F (Terumo®) para realizar una arteriografía de aorta abdominal, evaluar la anatomía arterial y las posibles variantes no dependientes de la arteria hepática. Posteriormente se realizó una cateterización selectiva del tronco celíaco con un catéter vascular Cobra 2 (Terumo®) para acceder a la arteria hepática, y una vez obtenido el mapa arterial se accedió a la arteria segmentaria que irrigaba al tumor usando un microcatéter de 2,7 F Progreat de Terumo® o Cantata Cook®. A continuación se inyectó una emulsión de 60 mg/m² de superficie corporal de adriamicina (Doxorrubicina®, Laboratorios Ferrer E.F.G.) y 10 ml de lipiodol (Lipiodol ultrafluido®, Laboratorios Guerbet). La emulsión se creó usando la técnica descrita por Tessari en el año 2000, que consiste en colocar en una de las jeringas adriamicina y en la otra jeringa lipiodol y conectarlas mediante una

llave de tres pasos; a continuación se realiza una transferencia rápida de los contenidos entre las dos jeringas, creando una mezcla con una proporción 1:1 de adriamicina y lipiodol²⁴² (Figura 14). Al final del procedimiento se realizó una embolización con partículas de esponja de gelatina estéril (Gelfoam®) hasta conseguir la oclusión total de la arteria nutricia (Figuras 15 y 16).

En el caso de que se trataran tumores bilobulares se hacía en dos sesiones consecutivas con un intervalo de 4 semanas.

Previamente al tratamiento, se solicitó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios autorización para el empleo de lipiodol mediante el procedimiento de uso compasivo.

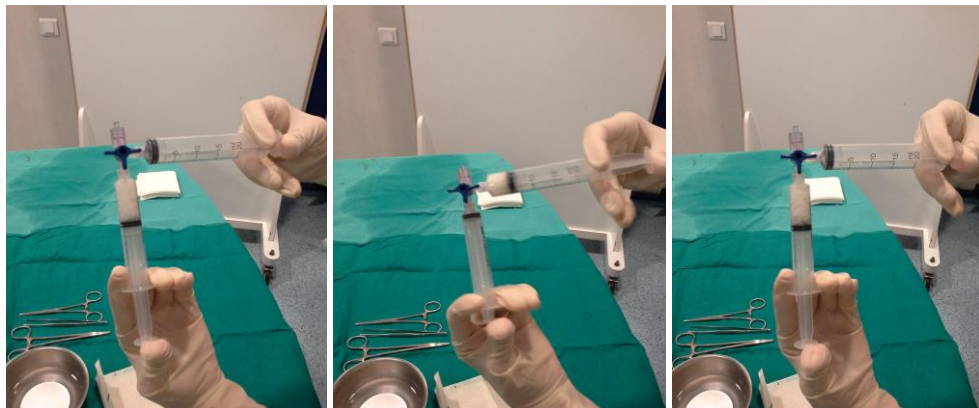


Figura 14. Realización de la emulsión de adriamicina con lipiodol aplicando la técnica de Tessari, momentos antes de realizar la quimioembolización transarterial.



Figura 15. Partículas de esponja de gelatina estéril (Gelfoam®).

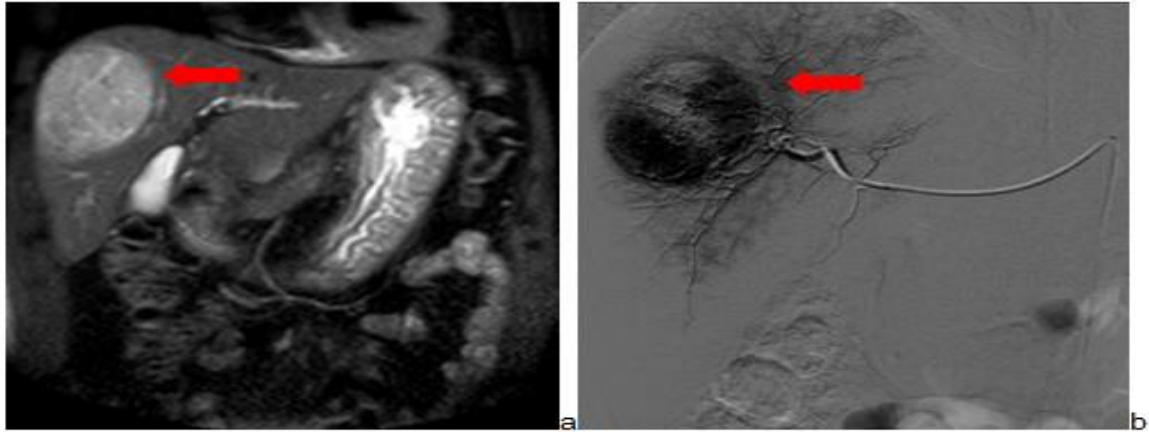


Figura 16. Tomografía computarizada abdominal con contraste intravenoso realizada en un paciente de 67 años. a) Se observa un carcinoma hepatocelular de 67 mm en el segmento hepático VIII/V (flecha). b) Por abordaje femoral e introductor de 5F se realiza cateterización de la arteria hepática inyectando lipiodol y adriamicina seguida de una embolización con partículas de esponja de gelatina estéril (Gelfoam®) de forma selectiva, observando depósito de contraste en el tumor del segmento V (flecha).

Tras la realización del procedimiento, el paciente permaneció en reposo en cama y se vigilaron sus constantes vitales. Tras las 2 primeras horas se inició una dieta blanda. Si no se produjeron complicaciones se procedió al alta hospitalaria a las 24 horas.

La respuesta al tratamiento se valoró mediante TC a las 4 semanas de recibir la sesión de QETA (Figuras 17-20), de acuerdo con los criterios de la OMS:

- respuesta completa: desaparición completa del tumor
- respuesta parcial: reducción de la masa tumoral > 50%
- enfermedad estable: reducción de la masa tumoral < 50% o incremento < 25%
- progresión tumoral: incremento de la masa tumoral > 25%
- respuesta objetiva: respuesta completa o parcial mantenida al menos 6 meses.

Posteriormente se realizó un examen clínico, analítico y una técnica dinámica de imagen (ecografía con contraste, TC o RM) cada 3 meses hasta el momento del fallecimiento del paciente o del trasplante hepático. Adicionalmente se realizó radiografía simple de tórax y gammagrafía ósea (mediante radioisótopos) en caso de sospecha clínica de metástasis extrahepáticas.

Tras la sesión inicial de QETA se realizaron nuevas sesiones si a lo largo del seguimiento se objetivaba persistencia tumoral en forma de arterialización dentro de una lesión, evidenciada mediante las técnicas de imagen dinámicas y siempre que la función hepática permaneciera preservada.

Se interrumpió la terapia cuando se detectó progresión tumoral, invasión vascular, diseminación extrahepática, apareció cualquier criterio de exclusión o por rechazo expreso del paciente. En las figuras 21 y 22 se muestran dos ejemplos de diseminación extrahepática en dos pacientes con CHC.

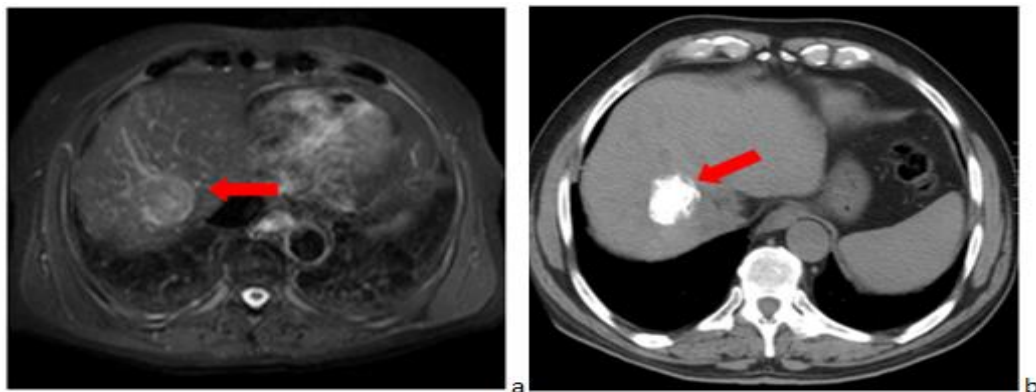


Figura 17. Tomografía computarizada con contraste intravenoso realizada en un paciente de 70 años. a) Se observa, en el segmento hepático VIII, una lesión que capta contraste en fase arterial que corresponde a un carcinoma hepatocelular de 4 cm de diámetro (flecha). b) Tras cuatro semanas de una sesión de quimioembolización transarterial se observa un área bien definida, hiperdensa y de 40 mm, en relación con carcinoma hepatocelular con respuesta completa al tratamiento (flecha).

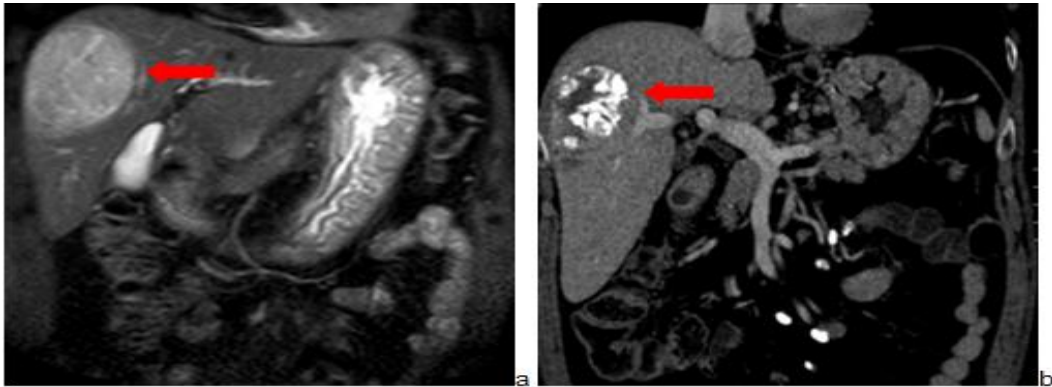


Figura 18. Tomografía computarizada abdominal con contraste intravenoso realizada en un paciente de 67 años. a) Se observa, en los segmentos hepáticos V/VIII, una lesión que capta contraste en fase arterial que corresponde a un carcinoma hepatocelular de 8 cm de diámetro (flecha). b) Se identifican, a las cuatro semanas de la sesión de quimioembolización transarterial, restos de lipiodol que ocupan más del 50% de la lesión inicial y focos de captación periféricos y parcheados que lavan en fase portal, correspondiendo a una respuesta parcial (flecha).

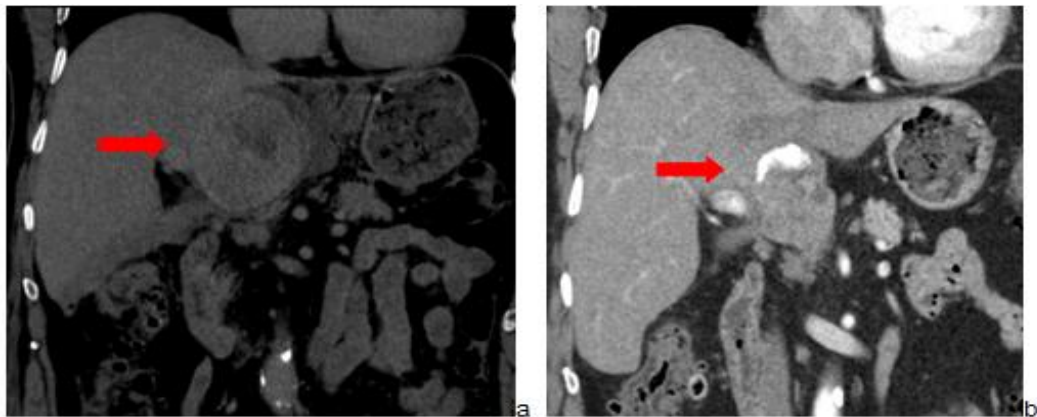


Figura 19. Tomografía computarizada abdominal con contaste intravenoso realizada en un paciente de 69 años. a) Se observa un carcinoma hepatocelular de 66 mm (flecha) localizado en lóbulo caudado hepático. b) Se identifican, al mes de la sesión de quimioembolización transarterial, restos de lipiodol que ocupan menos del 50% y más del 25% de la lesión inicial así como focos de captación parcheados que lavan en fase portal, correspondiendo a una enfermedad estable (flecha).

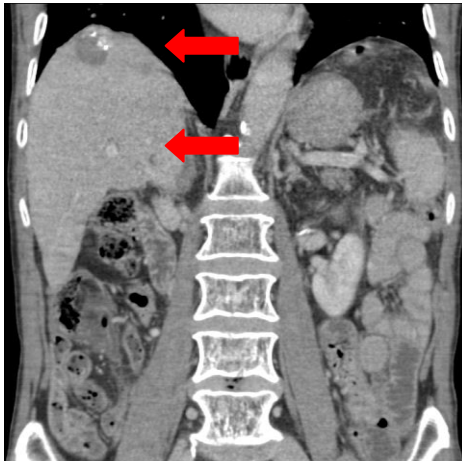


Figura 20. Tomografía computarizada abdominal con contraste intravenoso a las cuatro semanas de una sesión de quimioembolización transarterial en un paciente de 70 años. Se observa en la cúpula hepática (flecha superior) un nódulo tratado con escaso lipidodol y en el segmento VIII (flecha inferior) un nuevo hepatocarcinoma de 6 mm, correspondiente a progresión de enfermedad.

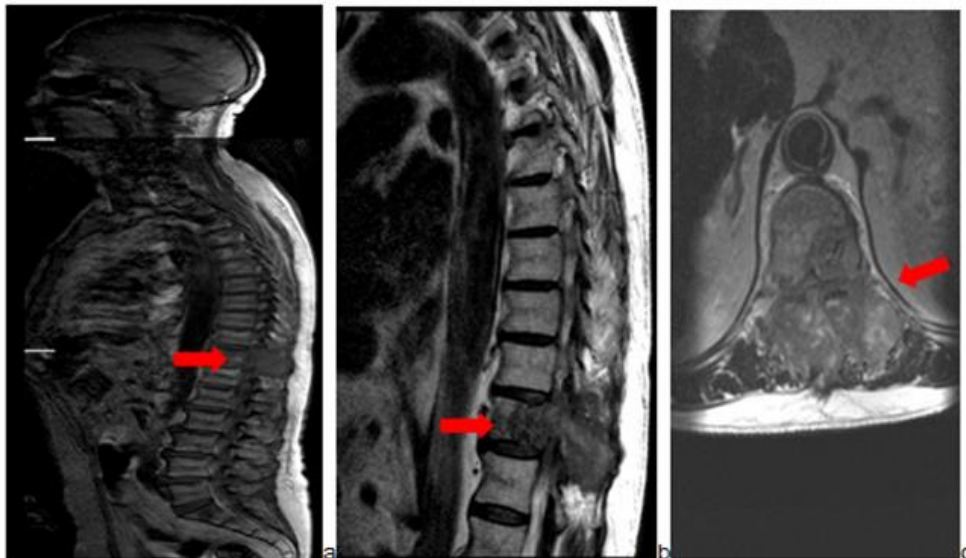


Figura 21. Resonancia magnética de columna completa con planos sagitales realizada en un paciente de 80 años. En las figuras a y b se identifica marcada compresión medular con mielopatía condicionada por metástasis en la vértebra T11 (flecha). La figura c corresponde a un corte transversal de la columna dorsal en el que se observa marcado componente de partes blandas que afecta a elementos óseos, secundario a metástasis en la vértebra T11 (flecha).



Figura 22. a) Tumoración de 4 cm de diámetro localizada en tercio interno de clavícula izquierda (flecha) de un paciente de 59 años. b) Imagen de tomografía computarizada torácica donde se observa una tumoración localizada en la clavícula secundaria a una metástasis de carcinoma hepatocelular, confirmada mediante histología (flecha).

2. VARIABLES ANALIZADAS

En todos los pacientes al inicio de la inclusión en el estudio se registraron datos demográficos, acerca de la etiología de la hepatopatía crónica, manifestaciones clínicas asociadas al tumor, parámetros bioquímicos, método diagnóstico del CHC, características del tumor en cuanto a nodularidad y tamaño, indicadores de función hepática, estadio tumoral y EF de acuerdo con la clasificación del *status performance* del ECOG para pacientes con cáncer, descrito con anterioridad en la tabla 6. Estas variables se reflejan en la Tabla 11.

Tras la realización de la QETA, a lo largo del desarrollo del estudio se recogieron las siguientes variables:

- ❖ **Tiempo de supervivencia (TS)** que se calculó desde la fecha del diagnóstico del CHC hasta el fallecimiento por cualquier causa o hasta la fecha del trasplante hepático y se expresó en meses.
- ❖ **Progresión clínica** definida como deterioro funcional según la clasificación ECOG, aparición de insuficiencia hepática o desarrollo de cualquiera de las complicaciones de la cirrosis hepática (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva por varices esofagogástricas, encefalopatía hepática).
- ❖ **Progresión radiológica** cuando en los controles mediante pruebas de imagen existía un crecimiento de las lesiones mayor del 25%.
- ❖ **Tiempo a la progresión radiológica (TPR)** fue el transcurrido en meses desde el momento del diagnóstico del CHC hasta la detección de la progresión radiológica.
- ❖ **Supervivencia libre de enfermedad (SLE)** se consideró el tiempo comprendido entre la fecha de la primera sesión de QETA hasta el momento en que se detectó progresión tumoral o progresión clínica y se expresó en meses.
- ❖ **Tolerancia** considerada a partir de los efectos adversos y complicaciones que aparecieron en las cuatro semanas posteriores a cada sesión de QETA.

Tabla 11. Variables recogidas al inicio del estudio

Demográficas
Edad
Sexo
Etiología de la cirrosis
Infección por virus C de la hepatitis
Infección por virus B de la hepatitis
Alcohol
Otras: Criptogénica, Hemocromatosis
Manifestaciones clínicas asociadas al tumor
Ascitis
Dolor abdominal
Síndrome constitucional
Parámetros bioquímicos
Bilirrubina (mg/dL)
Índice de Quick (%)
INR
Albúmina (g/dL)
Creatinina (mg/dL)
GGT (UI/L)
FA (UI/L)
Concentración plasmática de Alfa-fetoproteína (ng/ml)
Método diagnóstico del carcinoma hepatocelular
Características del tumor
Único
Multinodular
Difuso
Diámetro del tumor principal (cm)
Indicadores de función hepática
Estadio de Child-Pugh
Puntuación MELD
Estadio tumoral según la clasificación BCLC
Estado funcional del paciente

INR: del inglés, *International Normalized Ratio*. GGT: gamma-glutamyl-transferasa. FA: fosfatasa alcalina. MELD: del inglés, *Model for End-stage Liver Disease*. BCLC: del inglés, *Barcelona Clinic Liver Cancer*.

3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de los datos fue múltiple para poder cumplir con cada uno de los objetivos planteados en el estudio. Para facilitar la descripción se expondrán independientemente.

3.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para conseguir una precisión del 10% en la estimación de respuesta terapéutica a la QETA mediante un intervalo de confianza del 95% bilateral, asumiendo según estudios previos que la proporción es del 40%, sería necesario incluir a 94 pacientes. Para la estimación de la asociación de los diferentes factores de riesgo con la supervivencia se esperaba que el riesgo relativo fuera igual o superior a 2. Se parte de una supervivencia basal en los no expuestos de al menos el 60% a los 2 años, un error alfa del 5% y una potencia del 80% con lo que sería necesario reclutar 88 sujetos.

En el cálculo del tamaño muestral se han asumido unas pérdidas en el seguimiento entorno al 5%. Con todo ello, el tamaño de la muestra necesario para alcanzar los objetivos de este estudio se fijó en 105 pacientes

3.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En el análisis descriptivo las variables cualitativas se expresarán en porcentajes y frecuencias absolutas; para las variables cuantitativas con una distribución normal se utilizará la media y la desviación estándar y las variables cuantitativas que no tengan una distribución normal se expresarán con la mediana como medida de tendencia central y el intervalo intercuartílico como

medida de dispersión. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las variables cuantitativas.

3.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Las curvas de supervivencia se calcularon usando el método de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis univariante de las variables registradas al inicio para identificar factores predictivos de supervivencia siguiendo el método de Kaplan-Meier. Con todos los factores pronósticos determinados en el análisis univariante se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para el análisis multivariante. En los resultados se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Las estimaciones se realizaron con el método de Kaplan Meier con los tiempos censurados cuando no se había observado el evento (progresión, exitus).

3.4. ANÁLISIS INFERENCIAL

3.4.1. ANÁLISIS BIVARIANTE

Las diferencias entre el tiempo libre de enfermedad y de supervivencia en relación a las diferentes variables pronósticas se determinó mediante la prueba del log-rango que permite comparar las curvas de supervivencia correspondientes a dos o más factores o categorías.

3.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se identificaron los factores pronósticos de supervivencia y progresión mediante la construcción de modelos de regresión de Cox (modelo de riesgos proporcionales) estimando el Hazard Ratio (HR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) como medida de asociación. En los resultados se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Las variables categóricas fueron introducidas en el modelo utilizando como categoría de referencia la de menor nivel de exposición. Las variables cuantitativas fueron introducidas como única variable comprobando la asunción de linealidad con el test de Box Tidwell. En casos de alejamientos de la linealidad se reintrodujo la variable categorizada.

La composición de los modelos se realizó siguiendo una doble estrategia: “criterio estadístico” (mejora significativa de la verosimilitud) y “control de la confusión” (dejando en el modelo final aquellas variables cuya entrada y/o salida provocaba cambios en las estimaciones del resto de variables superiores al 15%). En todos los modelos se comprobó la proporcionalidad de riesgos mediante métodos gráficos (log-log).

La base de datos y el análisis estadístico se realizó usando la versión 18.0 del programa PASW (SPSS Inc).

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 123 pacientes. La mediana de edad fue 70,58 años, con unos límites extremos de 42 a 83 años; tenían una edad superior a 65 años 100 (81,3%) pacientes. La distribución por sexos fue 93 hombres (75,6%) y 30 mujeres (24,4%). El EF fue 0 en 77 (62,6%) pacientes, 1 en 44 (35,8%) pacientes y 2 en 2 (1,6%) pacientes. En cuanto a las características tumorales, 78 lesiones (63,4%) fueron uninodulares y las otras 45 (36,6%) multinodulares; 83 (67,5%) se localizaban en el lóbulo hepático derecho, 19 (15,4%) en el lóbulo hepático izquierdo y 21 (17,1%) eran bilobares. El tamaño tumoral fue menor de 5 cm en 80 (65%) pacientes e igual o mayor a 5 cm en 43 (35%) pacientes. Tan solo 4 pacientes (3,3%) presentaban trombosis portal segmentaria. El tumor asentaba sobre una cirrosis hepática en 116 (94,3%) pacientes y solo en 7 (5,7%) pacientes se desarrolló sobre una hepatopatía crónica no cirrótica. Respecto al estadio evolutivo de Child-Pugh, 103 (83,7%) pacientes presentaban estadio A y 20 (16,3%) estadio B. La etiología de la cirrosis hepática fue vírica en 89 (72,4%) pacientes, alcohólica en 15 (12,2%), mixta (alcohol más virus) en 11 (8,9%), criptogénica en 7 (5,7%) pacientes y en un caso la cirrosis hepática fue secundaria a hemocromatosis hereditaria. La infección por VHC se detectó en 93 (75,6%) y por VHB en 7 (5,6%) pacientes. El diagnóstico se llevó a cabo mediante criterios radiológicos⁸⁴ en 98 (79,7%) casos y en los 25 (20,3%) restantes fue necesaria la confirmación histológica del CHC. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se muestran en las Tablas 12 y 13. Un total de 91 (74%) pacientes fueron tratados exclusivamente mediante QETA, por el contrario los 32 restantes habían recibido alguna terapia antitumoral previamente: 9 (7,3%) IPE, 22 (17,9%) terapia ablativa por RF y 1 (0,8%) había sido sometido a resección hepática. Estos datos se muestran en la Tabla 14.

Tabla 12. Características demográficas y clínicas de los 123 pacientes incluidos en el estudio: resultados de las variables cualitativas

Variables cualitativas	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sexo		
Hombre	93	75,6
Estado funcional		
0	77	62,6
1	44	35,8
2	2	1,6
Nodularidad del tumor		
Uninodular	78	63,4
Multinodular	45	36,6
Localización		
Lóbulo hepático derecho	83	67,5
Lóbulo hepático izquierdo	19	15,4
Bilobar	21	17,1
Tamaño tumoral		
<5 cm	80	65
≥5 cm	43	35
Trombosis portal segmentaria	4	3,3
Cirrosis hepática	116	94,3
Estadio de Child -Pugh		
A	103	83,7
B	20	16,3
Infección VHC	93	75,6
Infección VHB	7	5,6
Causa cirrosis		
Vírica	89	72,4
Alcohol	15	12,2
Alcohol + vírica	11	8,9
Hemocromatosis	1	0,8
Criptogénica	7	5,7
Confirmación histológica	25	20,3

VHC: virus de la hepatitis C. VHB: virus de la hepatitis B.

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de los 123 pacientes incluidos en el estudio: resultados de las variables cuantitativas.

A) Variables sin distribución normal

	Mediana	Percentiles		
		25	50	75
Edad (años)	70,58	66,70	70,58	74,50
Bilirubina (mg/dl)	1,10	0,82	1,10	1,52
INR	1,10	1,01	1,10	1,18
Creatinina (mg/dl)	0,90	0,8	0,9	1,1
AFP (ng/dl)	13,20	6,05	13,2	62,65
Ln AFP	2,58	1,80	2,58	4,13
MELD	7,00	6,00	7,00	9,00
Estancia hospitalaria	2,00	2,00	2,00	3,00

INR: del inglés, *International Normalized Ratio*. AFP: alfa-fetoproteína. Ln AFP: logaritmo neperiano de la alfafetoproteína. MELD: del inglés *Model for End-stage Liver Disease*

B) Variables con distribución normal

	Media	Desviación Típica	Valor Mínimo	Valor Máximo
Albúmina (mg/dl)	3,53	0,58	2,10	5,20

Tabla 14. Tratamientos aplicados a los 123 pacientes previamente a su inclusión en el estudio.

Tipo de tratamiento previo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Ninguno	91	74,0
IPE	9	7,3
RF	22	17,9
Cirugía	1	0,8

IPE: Inyección percutánea de etanol. RF: Radiofrecuencia

2. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

A lo largo del estudio, recibieron solo una sesión de QETA 67 (54.5%) pacientes y 56 (45.5%) pacientes fueron tratados con al menos dos sesiones. Con un total de 217, la media de sesiones recibidas fue de 1,7 por paciente.

La respuesta al tratamiento no se pudo valorar en seis pacientes; en 2 por pérdida al inicio del seguimiento y en 4 casos debido a su fallecimiento relacionado con el procedimiento. En el resto (117 pacientes) la respuesta, valorada mediante TC abdominal realizado a las 4 semanas tras la realización de la QETA, fue la siguiente: respuesta completa en 40 (32,5%) pacientes, parcial en 49 (39,8%) pacientes, enfermedad estable en 19 (15,4%) pacientes y progresión tumoral en 9 (7,3%) pacientes (Tabla 15).

A los 6 meses de la terapia, se alcanzó respuesta objetiva en 44 (35,7%) pacientes. El periodo de seguimiento medio por paciente fue de 31,84 meses (IC95% 23,6 – 34,7 meses). Al final de este periodo, en 18 (14,6%) pacientes no hubo progresión ni clínica ni radiológica, en 82 (66,7%) pacientes se produjo progresión radiológica (incremento de la masa tumoral > 25%) y 14 (11,4%) pacientes experimentaron progresión clínica (descompensación de la cirrosis y/o deterioro de su estado funcional, con EF>1). En un paciente se realizó el seguimiento hasta que fue sometido a un trasplante hepático. Finalmente no se pudo valorar la evolución en 8 (6,5%) pacientes: en 4 casos por fallecimiento relacionado con la QETA, otros 4 casos fueron perdidos durante el seguimiento (2 antes de finalizar el primer mes y otros 2 posteriormente). Estos datos se exponen en la tabla 16 y en la figura 23.

Tabla 15. Respuesta tumoral objetivada mediante tomografía computarizada abdominal tras la realización de la QETA

Respuesta a la primera QETA	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Completa	40	32,5
Parcial	49	39,8
Estable	19	15,4
Progresión	9	7,3

Tabla 16. Progresión de enfermedad de los 123 pacientes incluidos en el estudio a lo largo del seguimiento

Progresión de enfermedad	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No	18	14,6
Radiológica	82	66,7
Clínica	14	11,4
Trasplante hepático	1	0,8
No valorado	8	6,5

Los pacientes que recibieron una sesión de QETA obtuvieron un TPR y un TS de $13,13 \pm 12,69$ meses y $21,78 \pm 18,84$ meses, respectivamente; en los tratados con 2 sesiones el TPR y el TS fue $24,85 \pm 13,32$ meses y $32,39 \pm 17,65$ meses, respectivamente; los pacientes que fueron sometidos a 3 sesiones mostraron un TPR y un TS de $21,08 \pm 10,05$ y $30,56 \pm 14,77$ meses, respectivamente; los tratados con 4 sesiones fueron los que mejores resultados obtuvieron alcanzando valores de TPR de $41,43 \pm 21,28$ meses y TS de $52,43 \pm 24,04$ meses; por el contrario, los pacientes que recibieron 6 sesiones

obtuvieron peores resultados con un TPR de $16,50 \pm 3,53$ meses y un TS de $37,50 \pm 7,78$ meses (Tabla 17).

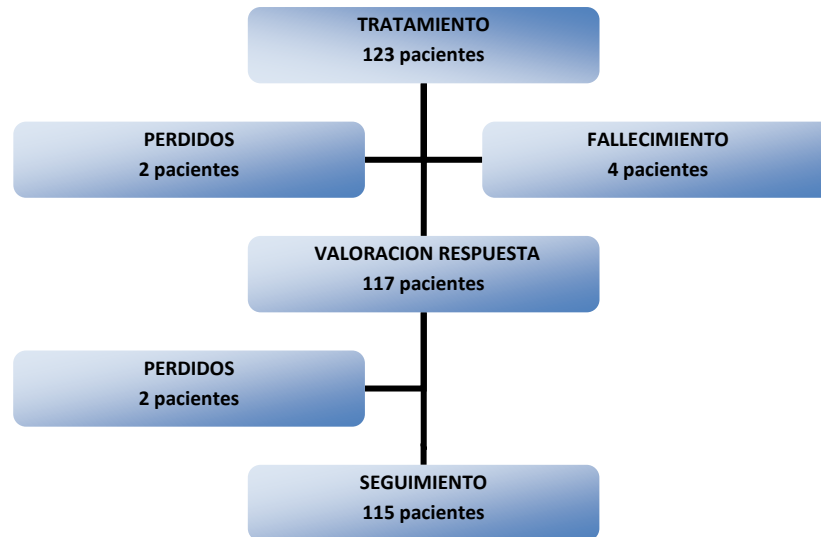


Figura 23. Evolución de los 123 pacientes incluidos en el estudio a lo largo del seguimiento.

Durante los 30 días siguientes a la realización de la QETA se registraron complicaciones relacionadas con la terapia en 56 (45,5%) pacientes. La mayoría fueron leves, en forma de síndrome postembolización en 41 (33,3%) pacientes, hematoma intrahepático resuelto espontáneamente en 4 (3,3%) pacientes y en otros 4 (3,3%) dolor torácico atípico y crisis hipertensiva.

Se produjeron complicaciones graves en un total de 7 pacientes, 3 presentaron una abscesificación tumoral que se resolvió con tratamiento antibiótico durante 4 semanas sin precisar drenaje percutáneo y 4 fallecieron (Tabla 18).

Tabla 17. Tiempo de supervivencia media de los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a tratamiento con quimioembolización transarterial en función del número de sesiones

Número de sesiones	Pacientes [n(%)]	TPR en meses (media ± DE)	TS en meses (media ± DE)
1	67(54,5)	13,13±12,69	21,78±18,84
2	31(25,2)	24,85±13,32	32,39±17,65
3	16(13)	21,08±10,05	30,56±14,77
4	7(5,7)	41,43±21,28	52,43±24,04
6	2(1,6)	16,50±3,53	37,50±7,78

TPR: Tiempo a la progresión radiológica. TS: Tiempo de supervivencia. DE: desviación estándar

Tabla 18. Complicaciones tras la realización del tratamiento con quimioembolización transarterial producidas en los 123 pacientes incluidos en el estudio

Complicaciones tras realización de QETA	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Síndrome postembolización	41	33,3
Hematoma intrahepático	4	3,3
Otras	4	3,3
Abscesificación tumoral	3	2,4
Fallecimiento	4	3,3

3. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

3.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ACTUARIAL

La mediana de supervivencia global fue de 29,2 meses (IC95% 23,6 – 34,7 meses). La supervivencia actuarial a 1, 2, 3 y 4 años fue 81%, 59%, 42% y 26%, respectivamente (Figura 24), (Tabla 19).

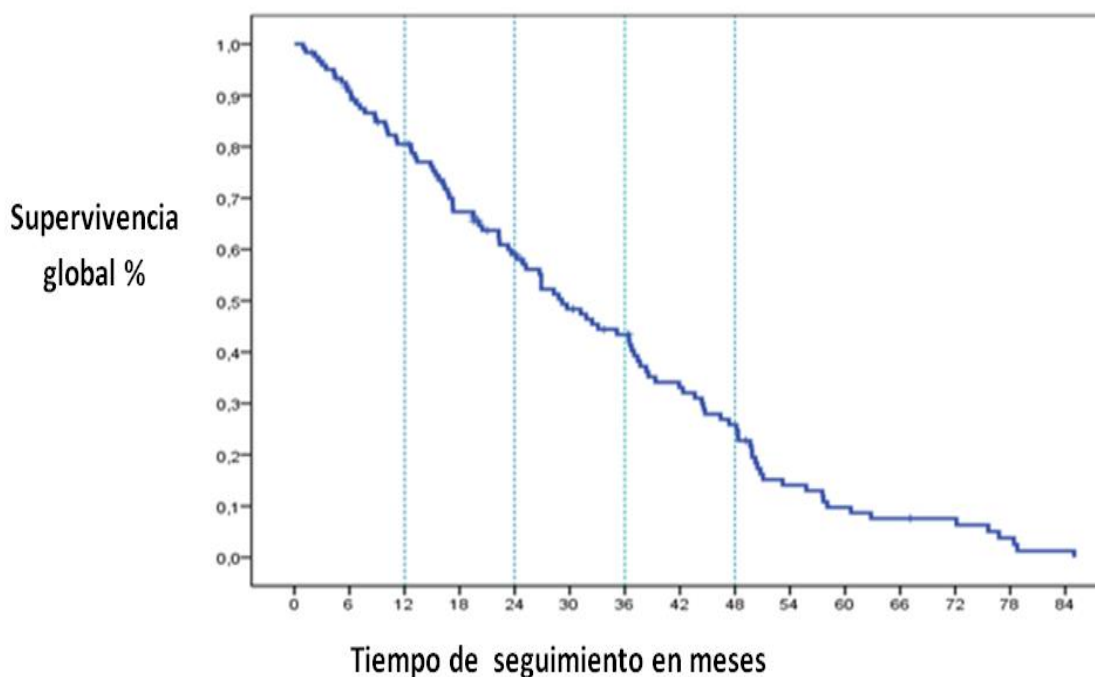


Figura 24. Curva de supervivencia actuarial en los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio

Aplicando el modelo de Kaplan-Meier, las variables que influyeron de forma significativa en la supervivencia desde la fecha del diagnóstico fueron el estado funcional, el tamaño tumoral, la presencia de trombosis portal segmentaria, el nivel de albúmina sérica, la respuesta objetiva y la realización de más de una sesión de QETA o reembolización.

Tabla 19. Probabilidad estratificada de supervivencia en función del tiempo transcurrido tras el diagnóstico en los 123 pacientes incluidos en el estudio

Periodo tras el diagnóstico	Supervivencia (IC95%)
12 meses	0,81 (0,73 – 0,88)
24 meses	0,59 (0,50 – 0,68)
36 meses	0,42 (0,33 – 0,52)
48 meses	0,26 (0,17 – 0,34)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Los pacientes con **EF 0** tuvieron una mediana de supervivencia de 37,4 meses frente a los que presentaban $EF \geq 1$ cuya mediana de supervivencia fue 20,1 meses ($p < 0.001$). Los pacientes que presentaron un **tamaño tumoral** menor de 5 cm presentaron una mediana de supervivencia de 37,4 meses, mayor que cuando el tamaño tumoral fue superior o igual a 5 cm, cuya mediana de supervivencia fue de 20,5 meses ($p=0.006$). Los pacientes con **trombosis portal segmentaria** tuvieron una mediana de supervivencia de 7,7 meses, inferior a los que no la presentaron, cuya mediana de supervivencia fue de 29,7 meses ($p < 0,002$). Los niveles de **albúmina** también influyeron en la supervivencia, de modo que pacientes con niveles ≥ 3 g/L obtuvieron una mediana de supervivencia de 32,4 meses, mientras que en aquellos con niveles < 3 g/L la supervivencia mediana fue de 24,9 meses ($p=0,008$). En los pacientes que alcanzaron **respuesta objetiva**, la mediana de supervivencia fue de 36,5 meses, mientras que fue de 19,6 meses en los que no la obtuvieron ($p=0,004$). Por último, los pacientes sometidos a **reembolización** tuvieron una supervivencia mayor (37,7 meses) que los que recibieron solo una única sesión de QETA (16,9 meses) ($p=0.001$) (Tabla 20).

Tabla 20. Análisis univariante de la supervivencia en relación con las variables evaluadas en los 123 pacientes incluidos en el estudio.

Variable explicativa	Mediana supervivencia en meses (IC95%)	P (log-rank)
Sexo		
Hombre	28,8 (21,3 – 36,3)	0,71
Mujer	35,1 (20,6 – 49,7)	
Edad		
< 65 años	19,6 (11,5 – 27,6)	0,096
≥ 65 años	32,4 (25,2 – 39,6)	
Estado funcional		
0	37,4 (26,9 – 47,9)	0,001
≥ 1	20,1 (14,0 – 26,2)	
Tamaño tumoral		
< 5 cm	37,4 (29,9 – 44,9)	0,006
≥ 5 cm	20,5 (13,2 – 27,8)	
Trombosis portal segmentaria		
No	29,7 (23,1 – 36,3)	0,002
Si	7,7 (4,6 – 10,7)	
Bilirrubina		
< 2 mg/dL	29,2 (21,4 – 37,0)	0,20
≥ 2 mg/dL	26,9 (0 – 63,7)	
Albúmina		
≥ 3 g/L	32,4 (23,2 – 41,7)	0,008
< 3 g/L	24,9 (7,9 – 41,9)	
INR		
< 1,1	36,4 (28,3 – 44,6)	0,87
≥ 1,1	26,9 (18,5 – 35,3)	
Respuesta objetiva		
No	19,6 (13,6 – 25,5)	0,004
Si	36,5 (30,8 – 42,3)	
Reembolización		
No	16,9 (8,7 – 25,0)	0,001
Si	37,7 (35,0 – 40,3)	

INR: del inglés, International normalized ratio. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

3.2. FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA

El análisis multivariante mediante el modelo de regresión de Cox determinó que entre todas las variables pronósticas de supervivencia analizadas, la **edad superior a 65 años** ($p=0,02$) (Figura 25), el **estado funcional** ($p<0.001$) (Figura 26), el **tamaño tumoral** ($p=0.016$) (Figura 27), la **respuesta objetiva** ($p=0.003$) (Figura 28) y la **reembolización** ($p=0.001$) (Figura 29) fueron factores pronósticos significativos e independientes de supervivencia. (Tabla 21).

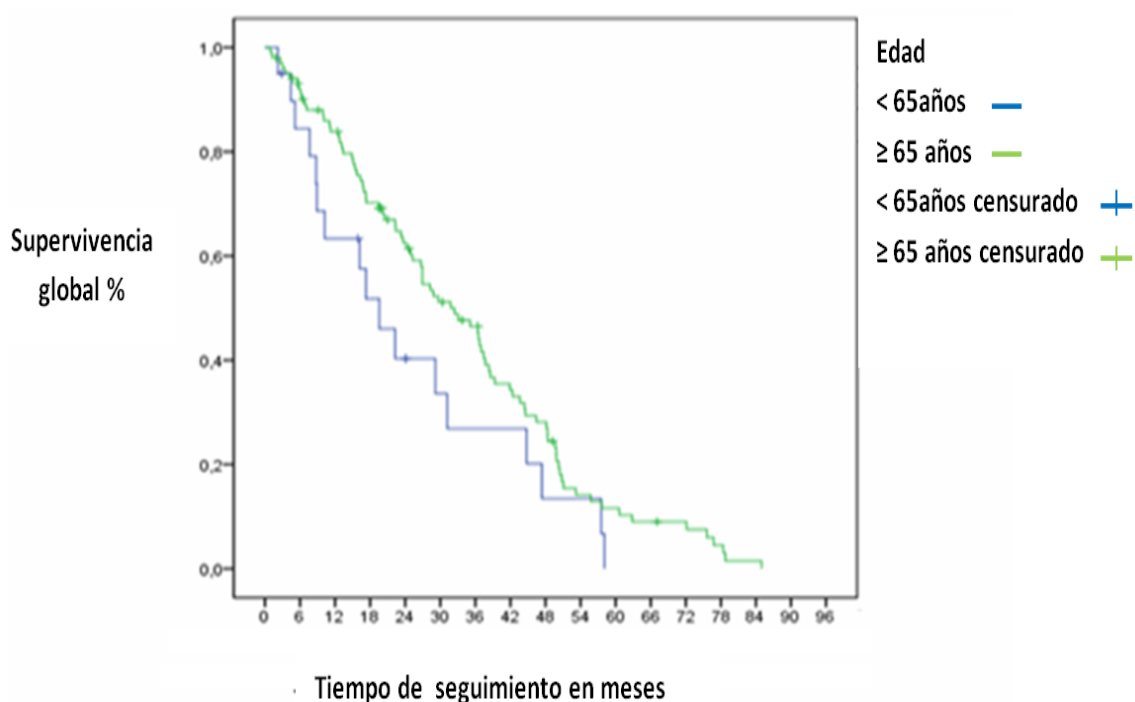


Figura 25. Curva de supervivencia de los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio en función de la edad

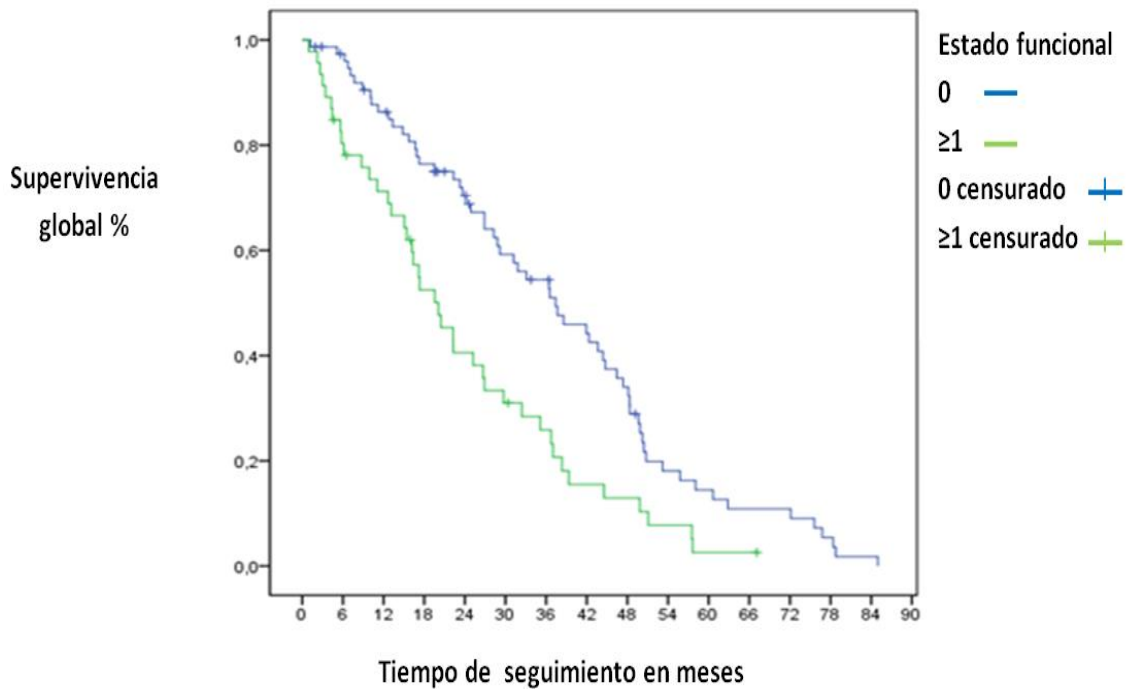


Figura 26. Curva de supervivencia de los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio según el estado funcional

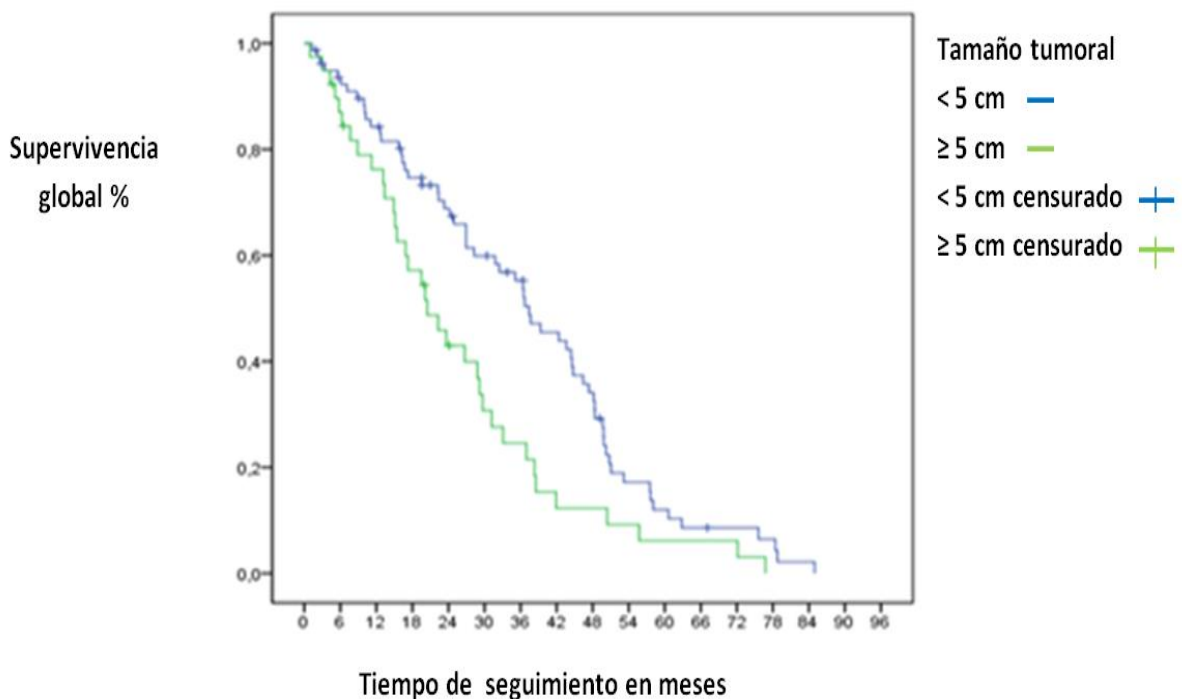


Figura 27. Curva de supervivencia de los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio conforme al tamaño tumoral

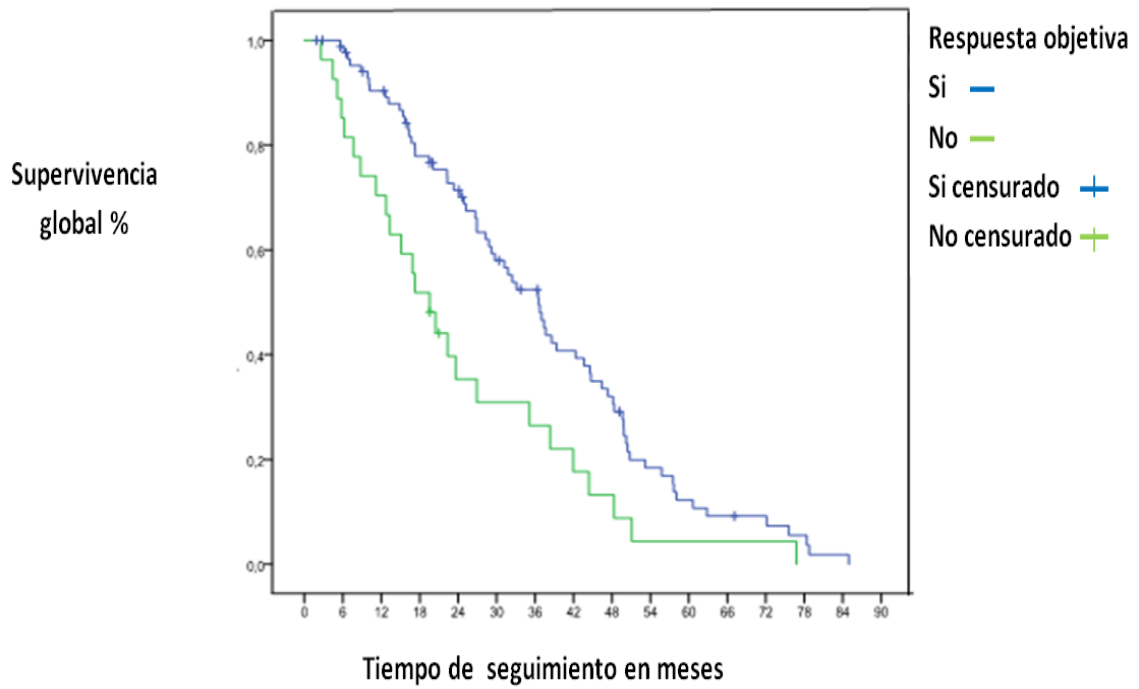


Figura 28. Curva de supervivencia de los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio según la respuesta objetiva

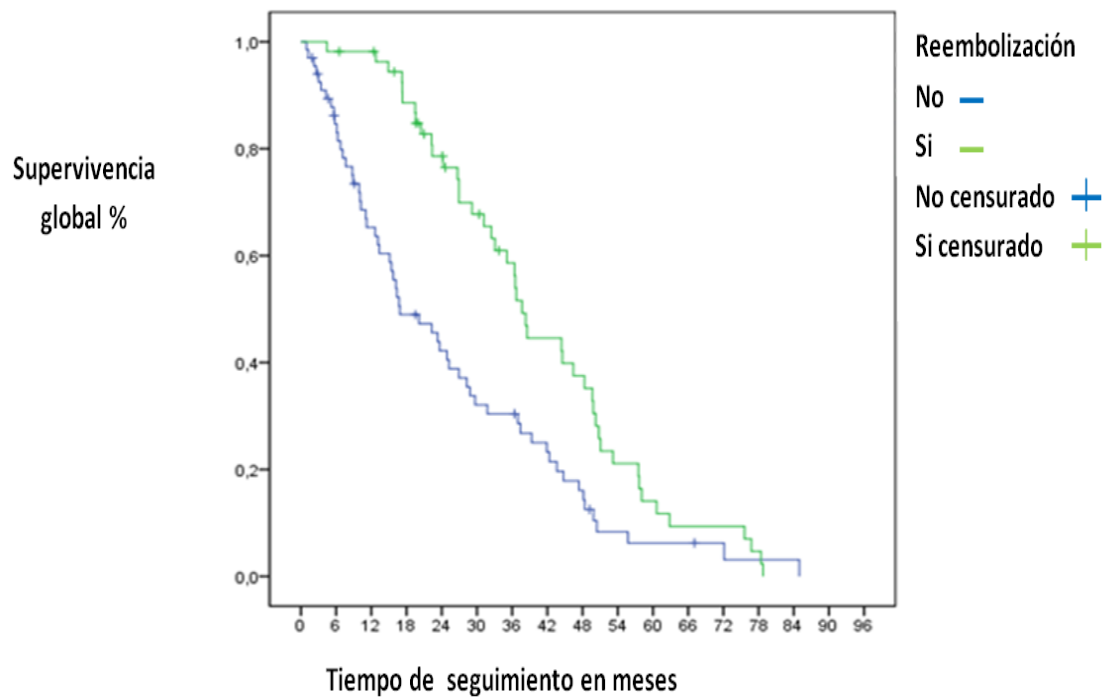


Figura 29. Curva de supervivencia de los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio conforme a la reembolización

Tabla 21. Resultados del análisis multivariante de regresión de Cox de supervivencia en los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio

Variable explicativa	HR (IC95%)	P (log-rank)
Edad		0,020
< 65 años	1	
≥65 años	0,963 (0,933 – 0,994)	
Estado funcional		<0.001
0	1	
≥ 1	2,24 (1,45 – 3,44)	
Tamaño tumoral		0,016
< 5 cm	1	
≥ 5 cm	1,76 (1,11 – 2,79)	
Respuesta objetiva		0,003
Si	1	
No	2,18 (1,30 – 3,64)	
Reembolización		0,001
No	1	
Si	0,51 (0,33 – 0,77)	

HR (IC95%): *Hazard Ratio* (Intervalo de Confianza del 95%)

3.3 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La mediana de SLE fue de 20,1 meses (IC95% 15,0 - 25,2 meses) (Figura 30).

Aplicando el método de Kaplan-Meier, las variables que influyeron de forma significativa en la SLE desde el diagnóstico fueron: la edad, el tamaño tumoral y los niveles de albúmina.

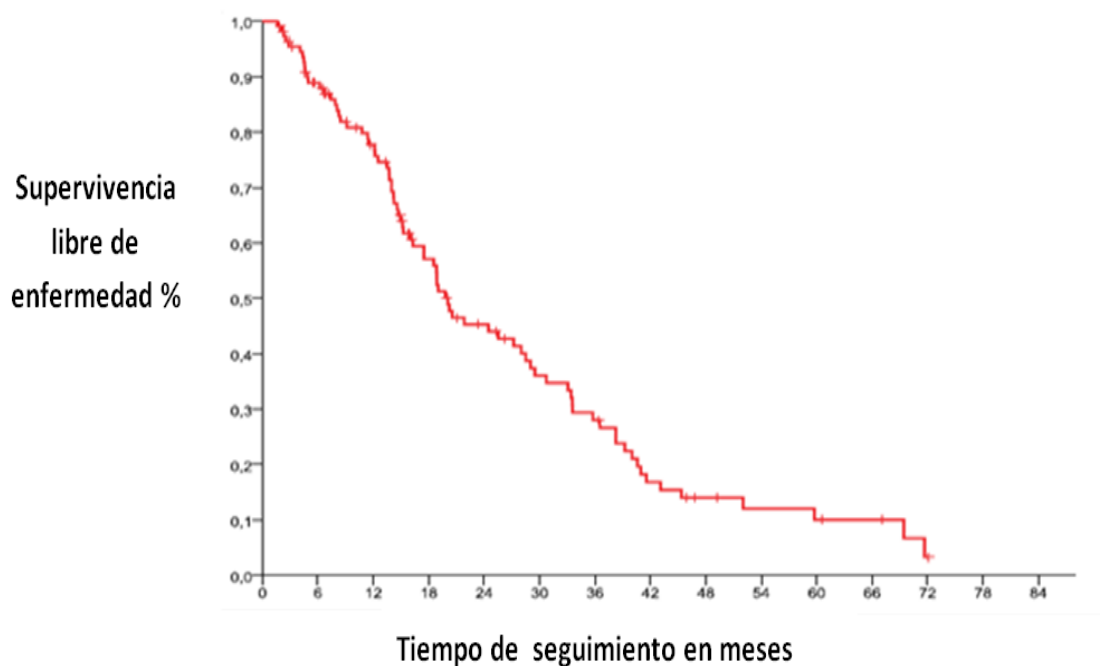


Figura 30. Supervivencia libre de enfermedad en los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio

Los pacientes con una **edad** < 65 años tuvieron una mediana de SLE de 15,3 meses, mientras que resultó de 20,2 meses en los de edad \geq 65 ($p=0,026$). En pacientes con **tamaño tumoral** < 5 cm la SLE fue de 26,3 meses, y cuando el diámetro fue mayor la mediana de SLE fue de 14 meses ($p=0,006$). Los pacientes con **niveles de albúmina** \geq 3g/L tuvieron una mediana de SLE de 20,1 meses, en cambio, cuando los niveles eran inferiores, la mediana de SLE fue 14,2 meses ($p=0,017$). (Tabla 22).

Tabla 22. Análisis univariante de la supervivencia libre de enfermedad desde el diagnóstico en relación con las variables evaluadas en los 123 pacientes incluidos.

Variable explicativa	SLE en meses [mediana (IC95%)]	P (log-rank)
Sexo		0,50
Hombre	18,8 (13,9 – 23,8)	
Mujer	30,7 (22,1 – 39,4)	
Edad		0,026
< 65 años	15,3 (10,0 – 20,6)	
≥ 65 años	20,2 (14,8 – 25,7)	
Estado funcional		0,066
0	24,5 (16,8 – 32,2)	
≥1	14,2 (12,8 – 15,6)	
Tamaño tumoral		0,006
< 5cm	26,3 (18,0 – 34,6)	
≥ 5 cm	14,0 (11,8 – 16,1)	
Trombosis portal segmentaria		0,08
No	19,8 (14,6 – 25,0)	
Si	8,4 (nc)	
Bilirrubina		0,59
< 2 mg/dL	19,0 (14,3 – 23,8)	
≥ 2mg/dL	20,2 (17,4 – 23,1)	
Albúmina		0,017
≥ 3g/L	20,1 (14,7 – 25,4)	
< 3 g/L	14,2 (9,5 – 19,0)	
INR		0,87
< 1,1		
≥ 1,1	18,9 (5,1 – 32,6)	
	20,1 (12,2 – 28,0)	
Reembolización		0,18
No	14,2 (9,9 – 18,6)	
Si	25,5 (15,6 – 35,5)	

SLE: Supervivencia libre de enfermedad. INR: del inglés, *International normalized ratio*. IC95%: Intervalo de Confianza del 95%

3.4. FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Aplicando el modelo de regresión de Cox, el análisis multivariante reveló que el **tamaño tumoral** ($p=0.001$) (Figura 31) y la **reembolización** ($p=0.028$) (Figura 32) fueron factores pronósticos significativos e independientes de supervivencia libre de enfermedad (Tabla 23).

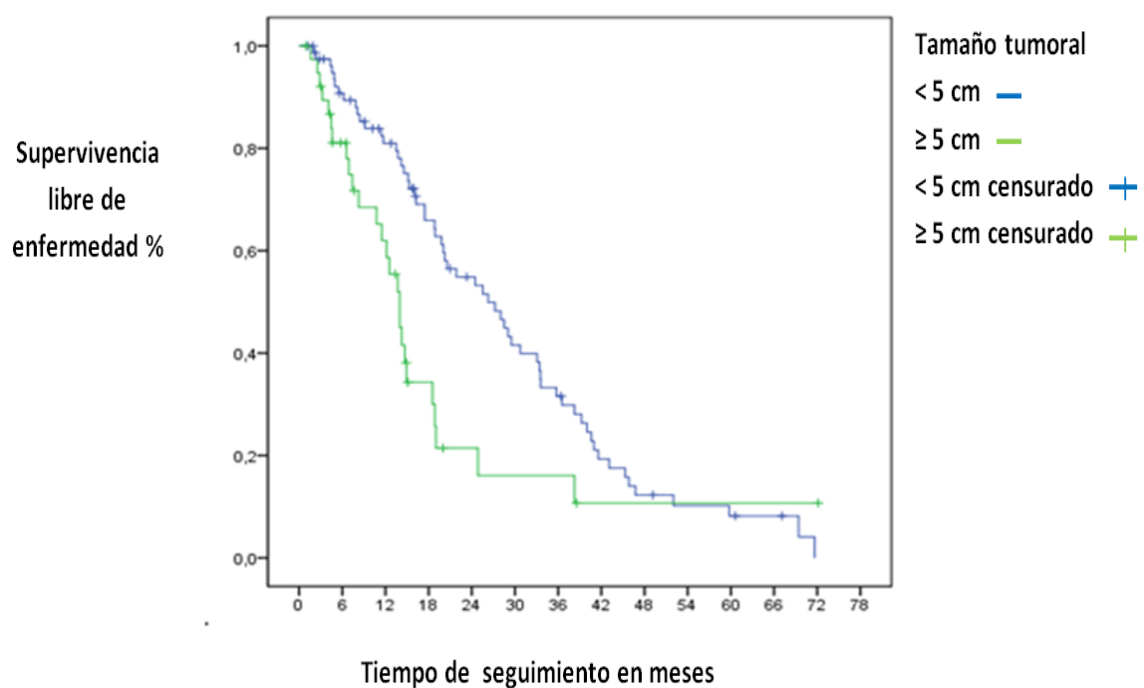


Figura 31. Supervivencia libre de enfermedad en los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio según el tamaño tumoral

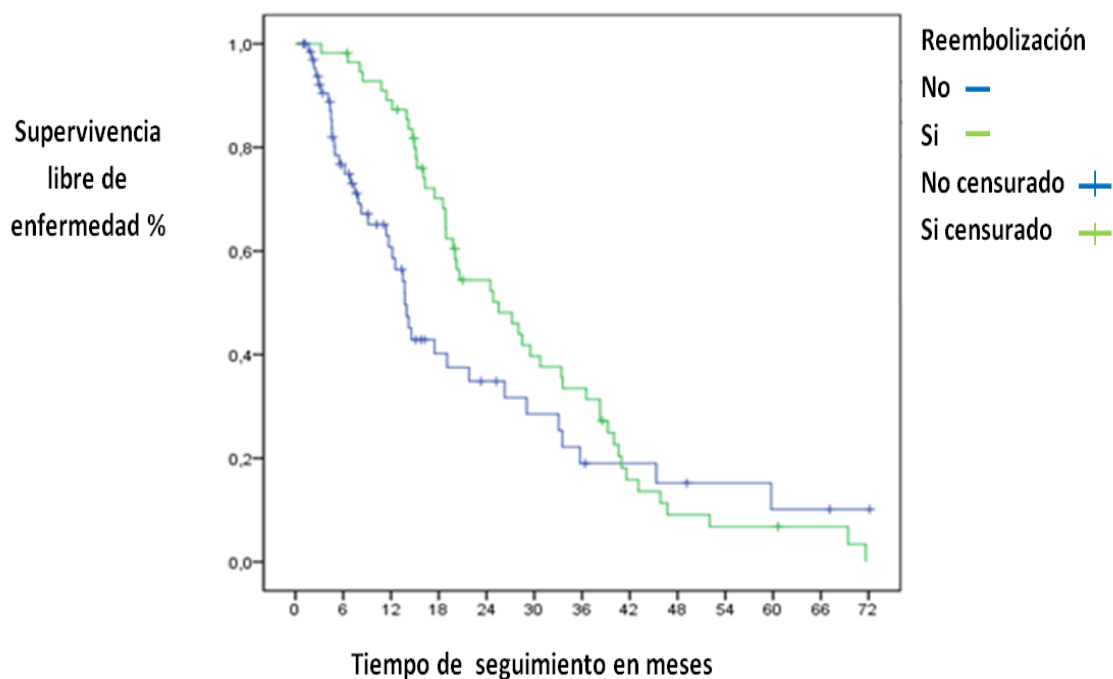


Figura 32. Supervivencia libre de enfermedad en los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en el estudio conforme a la reembolización

Tabla 23. Resultados del modelo multivariante de regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad en los 123 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos.

Variable explicativa	HR (IC95%)	P (log-rank)
Tamaño tumoral		0,001
< 5 cm	1	
≥ 5 cm	2,51 (1,47 – 4,30)	
Reembolización		0,028
No	1	
Si	0,60 (0,38 – 0,95)	

HR (IC95%): Hazard Ratio (Intervalo de Confianza del 95%)

4. ANALISIS DE LA RESPUESTA

4.1. RESPUESTA COMPLETA Y FACTORES PREDICTIVOS

La única variable que influyó de forma significativa en conseguir una respuesta completa tras la aplicación de la QETA fue el **tamaño tumoral**. El 47,4% de los pacientes con un diámetro tumoral < 5 cm alcanzó respuesta completa, mientras que ésta resultó de tan solo el 8,6% cuando el tamaño tumoral era ≥ 5 cm ($p < 0.001$) (Tabla 24). El análisis multivariante determinó que el **tamaño tumoral** ($p = 0,001$) fue factor pronóstico significativo e independiente de alcanzar respuesta completa

4.2. RESPUESTA OBJETIVA Y FACTORES PREDICTIVOS

En el análisis univariante las variables que influyeron significativamente en alcanzar RO, fueron el **tamaño tumoral**, la **ausencia de trombosis portal segmentaria** y los **niveles de INR**. El 82,9% de los pacientes con tumores de diámetro < 5 cm alcanzaron RO, frente al 62,9% con diámetro tumoral ≥ 5 cm ($p = 0.02$). Únicamente el 25% de los pacientes con trombosis portal tumoral alcanzaron RO, en comparación al 78,4% que no la presentaban ($p = 0.04$). El 90,4% de los pacientes con cifras de INR $< 1,1$ alcanzaron RO, frente al 68% con INR ≥ 1.1 ($p = 0.005$). (Tabla 25).

El análisis multivariante determinó que el **tamaño tumoral** ($p = 0,02$) y el **valor de INR** ($p = 0,005$), fueron factores pronósticos significativos e independientes de alcanzar RO (Tabla 26).

Tabla 24. Análisis univariante de respuesta completa tras la realización de quimioembolización transarterial en los 123 pacientes incluidos en el estudio

Variable explicativa	Respuesta completa (%)	P (log-rank)
Sexo		0,62
Hombre	36 (36%)	
Mujer	9 (31%)	
Edad		0,75
< 65 años	6 (31,6%)	
≥ 65 años	34 (35,4%)	
Estado funcional		0,14
0	30 (39,5%)	
≥ 1	10 (25,6%)	
Tamaño tumoral		<0,001
< 5 cm	36 (47,4%)	
≥ 5 cm	3 (8,6%)	
Trombosis portal segmentaria		0,30
No	40 (36%)	
Sí	0	
Bilirrubina		0,66
< 2 mg/dL	37 (34,6%)	
≥ 2 mg/dL	3 (50%)	
Albúmina		0,76
≥ 3 g/L	33 (35,1%)	
< 3 g/L	7 (38,9%)	
INR		0,75
< 1,1	20 (38,5%)	
≥ 1,1	16 (32,0%)	
Reembolización		0,17
No	24 (40,7%)	
Si	16 (28,6%)	

INR: del inglés, *International normalized ratio*.

Tabla 25. Análisis univariante de respuesta objetiva tras la realización de quimioembolización transarterial en los 123 pacientes incluidos en el estudio.

Variable explicativa	Respuesta objetiva (%)	P (log-rank)
Sexo		0,92
Hombre	66 (76,7%)	
Mujer	22 (75,9%)	
Edad		0,36
< 65 años	13 (68,4%)	
≥ 65 años	75 (78,1%)	
Estado funcional		0,70
0	59 (77,6%)	
≥ 1	29 (74,4%)	
Tamaño tumoral		0,02
< 5 cm	63 (82,9%)	
≥ 5 cm	22 (62,9%)	
Trombosis portal segmentaria		0,04
No	87 (78,4%)	
Si	1 (25%)	
Bilirrubina		0,62
< 2 mg/dL	83 (77,6%)	
≥ 2 mg/dL	4 (66,7%)	
Albúmina		0,76
≥ 3 g/L	73 (77,7%)	
< 3 g/L	13 (72,2%)	
INR		0,005
< 1,1	47 (90,4%)	
≥ 1,1	34 (68%)	
Reembolización		0,42
No	47 (79,7%)	
Si	41 (73,2%)	

INR: del inglés, *International normalized ratio*.

Tabla 26. Análisis multivariante de la respuesta objetiva tras quimioembolización transarterial en los 123 pacientes incluidos en el estudio.

Variable explicativa	OR (IC95%)	P (log-rank)
Tamaño tumoral		0,02
< 5 cm	1	
≥ 5 cm	3,41 (1,12 – 10,4)	
INR		0,005
< 1,1	1	
≥ 1,1	6,98 (2,01 – 14,2)	

INR: del inglés, *International normalized ratio*. OR: odds ratio. IC95%: Intervalo de Confianza del 95%.

5. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA

5.1. MORTALIDAD

De los 123 pacientes, 4 (3,3%) fallecieron en los 30 días siguientes a la realización de la terapia. Un paciente falleció por hemoperitoneo masivo 4 horas después de la terapia y tres pacientes desarrollaron insuficiencia hepática en la primera semana. (Tabla 27).

5.2. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD

El único factor que se asoció de forma significativa al fallecimiento tras aplicar el modelo de regresión de Cox fue el EF ($p=0,03$).

Tabla 27. Características de los pacientes que fallecieron tras la realización de quimioembolización transarterial.

Edad (años)	Sexo	Etiología	EF	Child	Albúmina (mg/dl)	Características del tumor	Tamaño tumoral	Trombosis portal	Causa de fallecimiento	Días tras QETA
66	M	VHC	0	A	3	Uninodular	<5cm	No	Hemoperitoneo	0
74	M	VHC	1	B	2,6	Uninodular	≥5cm	No	Insuficiencia hepática	6
70	M	VHC + Alcohol	1	A	3,1	Multinodular	<5cm	No	Insuficiencia hepática	3
72	M	VHC	1	B	2,8	Uninodular	≥5cm	Si	Insuficiencia hepática	7

EF: estado funcional. M: mujer. VHC: virus de la hepatitis C. QETA: quimioembolización transarterial

V. DISCUSIÓN

El CHC es un tumor de muy alta prevalencia que produce 600.000 muertes cada año en todo el mundo. Sin embargo, la información disponible sobre los recursos terapéuticos es escasa como lo demuestra el hecho de que tan solo se hayan publicado hasta el momento 77 estudios controlados aleatorizados. Por ello, López et al califican al CHC como un tumor huérfano en términos de evidencia científica, cuando se le compara con otros cánceres de alta prevalencia.¹³⁶ Además, una revisión reciente considera a estos estudios de una calidad insatisfactoria.²⁴³ El tratamiento del CHC resulta difícil y complejo porque habitualmente se diagnostica en una fase avanzada y por la existencia de una cirrosis hepática subyacente. El trasplante hepático es el único tratamiento totalmente curativo pero son pocos los pacientes en los que llega a realizarse, ya que de los potenciales candidatos, un porcentaje considerable fallece en lista de espera debido a la progresión tumoral y a la escasez de órganos.¹⁶⁷ La resección quirúrgica resulta aplicable en un escaso número de pacientes con buena reserva funcional hepática y ausencia de hipertensión portal.¹⁴² Entre las terapias ablativas, la radiofrecuencia se ha convertido en la modalidad terapéutica de elección, pero consigue sus mejores resultados en tumores pequeños (menores de 3 cm) e histológicamente bien diferenciados.²⁴⁴ Un alto porcentaje de pacientes son diagnosticados en un estadio en el que no son aplicables terapias curativas como trasplante, resección o terapias ablativas. De ahí que la QETA sea la terapia paliativa inicial más utilizada y más estudiada.

Según la guía de la AASLD, la QETA es actualmente la terapia de elección en pacientes con CHC en estadio intermedio de la BCLC por su beneficio sobre la supervivencia, contrastado en dos ensayos controlados y aleatorizados^{222,227} y dos metaanálisis de los datos acumulados.^{131,229} Sin embargo, el estadio intermedio está integrado por un grupo de pacientes con tumores irresecables pero altamente heterogéneo por diferente masa tumoral,

distinto grado de disfunción hepática (Child-Pugh A o B) y etiología de la cirrosis hepática variable.¹³⁰ La QETA mejora la supervivencia del CHC en estadio intermedio cuando su evaluación es realizada globalmente, pero dentro de este amplio y heterogéneo grupo de pacientes no todos obtienen el mismo beneficio. Se ha descrito una mayor tasa de supervivencia en un subgrupo de pacientes caracterizados por una función hepática conservada (Child-Pugh A), sin afectación tumoral vascular ni extrahepática y son precisamente estos los que deberían ser identificados y tratados precozmente.^{222,233,234}

Existe una limitada evidencia sobre la efectividad de esta terapia, pero es lógico pensar que una cuidadosa selección de los pacientes candidatos podría ser de gran importancia para rentabilizar al máximo su eficacia, ya que se debe tener en cuenta que no está exenta de complicaciones graves. De este modo, un estudio multicéntrico italiano retrospectivo, demostró que los pacientes que habían sido tratados en el periodo 1999-2002 no tuvieron mejor supervivencia que los no tratados; sin embargo, entre los tratados en el periodo 2003-2006 sí se obtuvo un beneficio significativo en la supervivencia, que fue atribuido a una mejor selección de los candidatos al tratamiento.²⁴⁵

En este estudio se ha intentado identificar los factores asociados a una mejor supervivencia en pacientes que han sido sometidos a QETA para intentar optimizar esta terapia. De este modo, los factores identificados se podrían aplicar como criterios de selección, lo que permitiría dirigir la terapia con QETA a los potenciales respondedores y derivar a aquellos con menor probabilidad de obtener beneficio a recibir otras opciones terapéuticas.

A diferencia del resto de estudios publicados en los que se incluyeron pacientes con tumores irresecables,^{238,246-251} en este estudio se seleccionaron pacientes que pertenecían exclusivamente al estadio intermedio de la BCLC y se excluyeron de acuerdo con las guías Europea⁹⁵ y Americana,⁸⁴ aquellos que

presentaban contraindicaciones absolutas como cirrosis descompensada, disminución severa del flujo portal (oclusión completa de la vena porta o flujo hepatófico), alteración severa de la coagulación o insuficiencia renal.

Cada uno de los casos de CHC incluido en el estudio fue evaluado por el comité multidisciplinar desde el diagnóstico y después de cada una de las sesiones de terapia recibida para decidir el mejor abordaje terapéutico. La evaluación individualizada por estos comités aporta ventajas en el curso evolutivo, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con CHC.²⁵²

La técnica elegida para realizar la terapia fue la vehiculización mediante lipiodol de 60 mg de doxorubicina y posterior embolización con partículas de esponja de gelatina. Una de las áreas de incertidumbre de la QETA es la referida a la selección del quimioterápico. En nuestro estudio se eligió la adriamicina por ser uno de los quimioterápicos más utilizados en la mayoría de centros de todo el mundo, con un bajo coste y escasa toxicidad sistémica. En una revisión sistemática²³⁰ en la que se analizaron 175 ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la técnica más eficaz, se concluyó que no existía ningún agente quimioterápico superior a otro, siendo la adriamicina el agente más utilizado (36% de casos) seguido por el cisplatino. La selección del agente embolizante constituye otro motivo de controversia. En este estudio se han utilizado las partículas de esponja de gelatina por su contrastada seguridad. La esponja de gelatina fue el agente embolizante más utilizado en el 71% de los ensayos registrados;²³⁰ las partículas miden 1-2 mm de diámetro y embolizan de forma temporal en el árbol arterial que nutre al tumor. Con menos frecuencia, otros grupos han usado otros agentes embolizantes como las bobinas de acero,²¹⁵ las microesferas de almidón degradables,²¹⁶ los coágulos de sangre autóloga,²¹⁷ las partículas de alcohol de polivinilo,²¹⁸ las esferas liberadoras de fármacos²¹⁹ y las emboesferas.²²⁰

Lamentablemente debido a la falta de ECA, no hay consenso acerca de cual es el agente embolizante más eficaz. Por último, tampoco lo hay en cuanto al agente que vehiculiza el fármaco quimioterápico, ya que aunque el lipiodol ha sido ampliamente adoptado en los protocolos de QETA, su eficacia no ha sido probada, y por otra parte, puede dificultar la interpretación de las pruebas de imagen cuando se evalúa la respuesta tumoral mediante TC.²³⁰

La mediana de supervivencia de esta serie consecutiva de pacientes fue de 29,2 meses, con una supervivencia actuarial del 81% al primer año. Estos resultados se pueden considerar altamente satisfactorios si se comparan con los publicados previamente. Existen multitud de estudios de calidad variable, especialmente en cuanto a su diseño, que apoyan el uso de la QETA para el tratamiento del CHC en estadio intermedio, pero con una gran disparidad en cuanto a la supervivencia que comunican. Los estudios prospectivos reportan una supervivencia media que oscila entre 3,4 meses²⁵³ y 31 meses²⁴⁶ con una media de 14 meses, mientras los estudios retrospectivos comunican una supervivencia mayor, que oscila entre 8,5 meses²⁵⁴ y 48 meses²⁴⁶ con una media de 16,5 meses. En cuanto a la supervivencia actuarial, al primer año hay mayor aproximación en los resultados con una media en los estudios prospectivos del 61,5%²⁵⁵ y del 62,5% en los retrospectivos.²⁵⁶ Esta variabilidad en los resultados podría ser atribuida a que los estudios publicados incluyen pacientes con CHC irresecable y ningún estudio de forma específica ha valorado la eficacia de la QETA en pacientes con estadio B o intermedio de la BCLC.²²³

Las variables que resultaron significativamente relacionadas con una mayor supervivencia fueron la edad mayor o igual a 65 años, el estado funcional 0, el tamaño medio del tumor inferior a 5 cm de diámetro, la respuesta objetiva y la reembolización, es decir, haber recibido al menos 2 sesiones de

terapia con QETA. En la tabla 28 se comparan los resultados de este estudio con los obtenidos en otros estudios que han evaluado los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con CHC tratados mediante QETA. Entre los factores que se asociaron a una peor supervivencia destaca la presencia de trombosis portal segmentaria, la mediana de supervivencia fue de 7,7 meses en los pacientes que presentaron trombosis portal y de 29,7 meses en los que la vena porta estaba permeable. También en el estudio de Lo et al,²²⁷ la existencia de trombosis portal segmentaria incrementó el riesgo de muerte 3 veces y la supervivencia del grupo tratado con QETA fue de solo 5,1 meses, por lo que sugieren evitar la terapia en este subgrupo de pacientes.

La edad fue un factor pronóstico de supervivencia. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante, de modo que los pacientes con una edad mayor o igual a 65 años tuvieron una supervivencia más prolongada (32,4 meses) que los menores de 65 años (19,6 meses).

En los diferentes estudios revisados se evidencia una disparidad considerable en cuanto a la variable edad. Dumortier encontró la misma asociación entre la edad y la supervivencia al observar que los mayores de 65 años tuvieron una supervivencia mayor frente a los que tenían una edad inferior (18 meses frente a 11 meses, respectivamente), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.²⁴⁹ Por otra parte, existen estudios que no encuentran esta influencia favorable²⁵⁷⁻²⁵⁹ de la edad avanzada en la supervivencia, sino todo lo contrario, en los que la edad superior a 60 años se relacionó con una peor supervivencia.

En el estudio de Gianninni se obtuvo mayor tasa de mortalidad y menor supervivencia de los pacientes más jóvenes, atribuyendo los autores este resultado a que en este grupo existía un mayor número de pacientes con CHC

difuso.²⁶⁰ Este hallazgo también fue reflejado por Poon y Nomura,^{261,262} que encontraron que pacientes de mayor edad tenían con más frecuencia tumores encapsulados y menor incidencia de nódulos satélites.

Collier en un análisis retrospectivo encontró que los pacientes con edad más avanzada recibían con más frecuencia tratamientos conservadores a pesar de que el estadio tumoral no era de peor pronóstico;²⁶³ cuando se analizó la supervivencia, en los pacientes de edad mayor o igual a 65 años, esta era menor que en los pacientes menores de 65 años, pero este efecto desapareció cuando el análisis se realizó en función de los tratamientos recibidos. Actualmente, debido a la mayor disponibilidad de tratamientos, los mejores resultados terapéuticos obtenidos y la menor tasa de efectos adversos, la edad avanzada no debería ser un factor excluyente para recibir tratamiento.

En cuanto al estado funcional, los estudios publicados previamente han ofrecido también resultados discordantes. Bruix et al llevaron a cabo un estudio en fase III de pacientes con CHC irresecable en el que identificaron en el análisis multivariante que un estado funcional preservado (grados 0 ó 1) estaba asociado de forma independiente a una mejor supervivencia.²⁶⁴ Por el contrario, en el estudio controlado de Lo et al,²²⁷ no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes con EF 0 y los que presentaban un EF entre 1 y 3. Más recientemente el grupo de Lamer realizó un estudio aleatorizado con quimioembolización de precisión, encontrando que el estado funcional 1 fue uno de los factores que se relacionaron con una mayor tasa de respuesta objetiva.²⁶⁵ El estado funcional ha sido considerado como un factor pronóstico clave en el CHC como lo demuestra su inclusión dentro del sistema de estadiaje BCLC.

Tabla 28. Comparativa de nuestro trabajo con los estudios publicados que han analizado factores predictivos de supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular tratado mediante quimioembolización transarterial

Estudios	N	Diseño	Fármaco	Supervivencia	Media sesiones	Mortalidad %	Factores pronósticos de supervivencia
Mondazzi 1994 ²⁵⁹	84	Retrospectivo	Lipiodol	1,2,3 años:62%, 31%,24%.	-----		Edad, Child, Bilirrubina, Tamaño tumoral, AFP, Captación tumoral de lipiodol
Llado 2000 ²⁴⁸	143	Retrospectivo	Doxorrubicina	1,2,3 años:61%, 32%,19%.	1,1	1	Ausencia de ascitis, AFP<400 ng/ml, Ausencia de TVP, Child A, Tamaño <50%, captación difusa y heterogénea de lipiodol
Saccheri 2002 ²⁵¹	66	Consecutivos	Epirubicina	32% a los 3 años	2,5	-----	Child A, Tumor uninodular <5cm, Más de 1 sesión de QETA
Llovet 2002 ²²²	40	Prospectivo	Doxorrubicina	1,2,3 años:82%, 63%,29%.	2,8	2,5	Tratamiento con QETA
Lu 2003 ²⁷⁵	82	Prospectivo	Epirubicina, Mitomicina, Carboplatino	Mediana:18 meses	2,4	-----	Child, TVP tumoral, Tamaño tumoral, Nº de sesiones, Método de embolización
O'Suilleabhain 2003 ²⁵⁰	320	Prospectivo	Cisplatino	Mediana:72,3 meses 8 % a 5 años	4	9	Tumor unilobar, AFP < 1000ng/ml, Albúmina 3,5g/dl
Lo 2003 ²²⁷	40	Prospectivo	Cisplatino	1,2,3 años:57%, 31%,26%.	4,5	-----	Tratamiento con QETA, Trombosis unilobar de vena porta
Grieco 2005 ¹²⁴	103	Retrospectivo	-----	Mediana:25,7 meses	-----	-----	Tamaño <3,7cm,AFP <22,5 ng/ml,Ausencia de TVP, Bilirrubina<1,5mg/dl

Kothary 2005 ²⁵⁴	52	Retrospectivo	-----	1,2,años:67,9%, 37,7%,	1,25	7,7	Enfermedad multifocal, Embolización lobar
Takayasu 2006 ²⁴⁷	8.510	Prospectivo	Doxorrubicina, Epirubicina, Cisplatino	Media: 34 meses 1,3,5,7 años:82%, 47%,26%,16%.	1	0,5	Grado de daño hepático, AFP, Tamaño tumoral, Nº de sesiones, Invasión portal
Dumortier 2006 ²⁴⁹	89	Consecutivos	Doxorrubicina	Mediana:13 meses 13,6% a los 4 años	2	-----	Child A, Tamaño <5cm, Tumor uninodular, Captación intensa de lipiodol
Kirchhoff 2007 ²⁶⁹	47	Prospectivo	Cisplatino, Doxorrubicina	Mediana: 26 meses 1,2,3 años:75%, 59%,41%.	2,4	2,1	AFP<400, Respuesta parcial tras QETA, Tamaño ≤7,5cm, ≤5 nódulos
Sawhney 2011 ²⁷²	60	Consecutivos	Doxorrubicina	Media: 17 meses	2,5	5	Disminución del tamaño tumoral un 3%. Mal pronóstico: MELD >10, AFP>200 ng/ml
Takayasu 2012 ²⁷¹	4.966	Prospectivo	Epirubicina, Doxo- rrubicina, Mitomicina C, Cisplatino, SMANC	Media: 40 meses Supervivencia a 1,2,3,4,5 años:87%,70%,55%,42%,3 4%	-----	0,38	Número y Tamaño tumoral, Child, DGCP AFP.
Ortiz	123	Consecutivos	Doxorrubicina	Mediana: 23 meses Supervivencia a 1,2,3,4 años: 81%, 59%,42%,26%.	1,7	4,9	Edad, Tamaño tumoral, Estado funcional, Respuesta objetiva, Reembolización

AFP: alfa-fetoproteína. TVP: trombosis venosa portal. QETA : quimioembolización transarterial . SMANC: fármaco macromolecular conjugado de neocarcinostatina y ácido estireno-comaleico. MELD: del inglés, *Model of End-stage Liver Disease*. DGCP: del inglés, *Desgamma carboxy prothrombina*.

Diversos estudios han relacionado el tamaño tumoral inferior a 5 cm con una mejor supervivencia.^{227,266} En el ECA publicado por Lo et al en el que se incluyeron 80 pacientes, de los que 40 recibieron QETA y el resto tratamiento sintomático, el análisis multivariante asoció de forma significativa el tamaño inferior a 5 cm a una mejor supervivencia.²²⁷ Dumortier en una serie consecutiva de 89 pacientes tratados mediante QETA observó que un tamaño tumoral mayor de 5 cm estuvo significativamente asociado con una peor supervivencia.²⁴⁹ En el estudio de Herber et al, que incluyó una serie consecutiva de 149 pacientes, no candidatos a trasplante por su edad avanzada (> 65 años), la respuesta tumoral fue significativamente mejor para tumores menores de 5 cm de diámetro.²⁶⁷ Horiguchi et al incluyeron 180 pacientes con CHC irsecable que fueron sometidos a terapia mediante QETA, y obtuvieron mejores tasas de supervivencia en pacientes con tumores menores de 5 cm de diámetro.²⁶⁸ Otros estudios también muestran que el tamaño tumoral es un factor predictivo de supervivencia.^{248,259,269,270} Entre estos estudios destaca el efectuado por Takayasu et al, por su diseño prospectivo y por haber incluido una serie de 8.510 pacientes reclutados a lo largo de un periodo de 8 años; en este estudio el tamaño tumoral máximo (mayor de 2 cm) resultó una variable pronóstica independiente para la supervivencia.²⁴⁷ En esta serie solamente una cuarta parte de los pacientes tenían tumores mayores de 5 cm de diámetro. El tamaño tumoral es un factor clave en el pronóstico del CHC, porque a mayor tamaño es mayor la probabilidad de infiltración vascular tumoral.¹⁵⁰

Un reciente trabajo multicéntrico llevado a cabo en Japón sobre 4966 pacientes, concluye que la peor supervivencia a 3 años (0%) la obtienen los pacientes con 3 lesiones de tamaño igual o superior a 5 cm y con estadio Child-Pugh B, mientras la mejor supervivencia a 3 años (80%) se alcanza en los pacientes con tumor único menor o igual a 2 cm y estadio Child-Pugh A.²⁷¹

La respuesta objetiva, definida como respuesta completa o parcial mantenida al menos 6 meses, fue otro de los factores independientes asociados a mejor supervivencia. Del mismo modo, en el estudio de Sawhney, que incluyó a 60 pacientes con CHC irresecable tratados con QETA, la reducción del tamaño tumoral constituyó una variable predictiva independiente de una mayor supervivencia.²⁷²

La relación entre la respuesta radiológica y la supervivencia ha sido analizada en otros estudios mediante la valoración de la absorción de lipiodol en el tumor;^{248,249,259,273,274} este enfoque se basa en que la absorción homogénea del lipiodol en el tumor (lipiodolización) valorada mediante TC, refleja la ausencia de realce arterial y por consiguiente, la ausencia de persistencia tumoral. Entre estos estudios se encuentra el de Dumortier, en el que el hallazgo de una intensa lipiodolización se asociaba a una mayor supervivencia.²⁴⁹ En el estudio de Kim et al, que incluyó 490 pacientes con CHC irresecable, la supervivencia a 1, 3 y 5 años de los pacientes en los que se consiguió lipiodolización fue 92,7%, 70,7%, 52,4% respectivamente y resultó significativamente menor, 60,8%, 28,0%, 16,9% respectivamente, en los que no hubo una correcta lipiodolización.²⁷³

La última de las variables asociada a una mayor supervivencia fue haber recibido más de una sesión de QETA. Actualmente existe evidencia de que una única sesión es insuficiente para tratar eficazmente el CHC en estadio intermedio; es decir, repetir la QETA contribuye a prolongar la supervivencia.^{270,275} En el estudio de Farinati haber realizado más de una sesión de terapia se asoció de forma significativa a una mayor supervivencia.²⁷⁶ Asimismo, en el estudio de Saccheri la realización de al menos dos sesiones de QETA estuvo asociada también a una supervivencia más prolongada.²⁵¹

Uno de los aspectos más controvertidos de este tratamiento es la estrategia para decidir el momento adecuado de la realización de las siguientes sesiones de QETA. En el presente estudio se siguió una estrategia “a demanda”, de modo que un 45,5% de los casos fue tratado con más de una sesión, con una media de 1,7 sesiones por paciente. Se repitió la terapia siempre que se detectara tumor viable y/o recurrencia local o a distancia. Se ha demostrado que con esta estrategia se minimizan las complicaciones, mejora la calidad de vida de los pacientes y se restringe el tratamiento a aquellos que realmente se beneficiarán de sesiones repetidas de terapia.²⁷⁷ Sin embargo, las diferentes guías publicadas no especifican los criterios para repetir el tratamiento. En este sentido, la guía de la AASLD afirma: “la progresión tumoral debe instar a repetir el tratamiento bien a intervalos regulares o a demanda sin que haya una comparación prospectiva para apoyar una u otra estrategia”.⁴⁷ Lo cierto es que en los dos únicos estudios controlados que han conseguido demostrar un beneficio real sobre la supervivencia, se utilizó una estrategia a intervalos predeterminados. En el estudio de Llovet et al se realizó una primera sesión (basal), una segunda a los 2 meses, una tercera a los 6 meses y las siguientes cada 6 meses.²²² En el estudio de Lo et al, la QETA fue repetida cada dos a tres meses mientras existiera un buen acceso vascular, buena función hepática y ausencia tanto de complicaciones como de progresión de enfermedad.²²⁷ Sin embargo, repetir la terapia no parece lo más adecuado si existe respuesta objetiva y no se aprecia tumor viable en las pruebas de imagen. Por el contrario, sí se debería aplicar una nueva sesión siempre que exista tumor viable sin progresión de enfermedad; es decir, indicar la reembolización siguiendo una estrategia “a demanda”.

La repetición de las sesiones de QETA debería estar basada en la persistencia de tumor viable, la respuesta tumoral y la tolerancia del paciente. Ernst et al compararon la realización de sesiones repetidas cada 2 meses

frente a otro grupo en el que se repetía la QETA en base a la respuesta objetivada por TC o RM, comprobando que la supervivencia fue mejor y las complicaciones menores en el segundo grupo de pacientes.²⁷⁷ Además, la realización de repetidas sesiones en un corto espacio de tiempo puede causar un deterioro de la función hepática y un quebranto en la calidad de vida del paciente. En los pacientes que no responden a dos ciclos de QETA se debería considerar la indicación de terapias sistémicas, como ha sido recomendado por una conferencia de expertos europeos, siendo este otro argumento a favor de seguir una estrategia “a demanda”.²²³ En esa conferencia se propone la realización de una primera sesión y en caso de que no se produzcan complicaciones mayores o deterioro de la función hepática aplicar una segunda sesión en un tiempo no inferior a dos o tres meses y a partir de este momento, si la enfermedad está controlada (ausencia de tumor viable), continuar con una estrategia “a demanda” en lugar de la repetición a intervalos predeterminados. En definitiva, de los resultados de este estudio se concluye que la realización de más de una sesión de QETA siguiendo una estrategia “a demanda”, estuvo relacionada con una mayor supervivencia. Esta estrategia podría además reducir tanto la morbilidad como la mortalidad del procedimiento.

En nuestro estudio, un 54,5% de pacientes tan solo recibieron una única sesión, lo que podría haber reducido el impacto sobre la supervivencia de la variable reembolización. Las razones por las que 67 pacientes no llegaron a ser tratados con más de una sesión fueron diversas: respuesta pobre con enfermedad estable o progresión tumoral, deterioro de la función hepática, descompensación de la cirrosis hepática y también la negativa del propio paciente a recibir una nueva sesión. Se debe tener muy presente que estos pacientes están asintomáticos y el tratamiento supone asumir riesgos de sufrir potenciales complicaciones de gravedad variable.

En esta serie la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 20,1 meses. Los tumores con un diámetro menor de 5 cm y haber recibido más de una sesión de QETA se asociaron de forma significativa a presentar una supervivencia libre de enfermedad más prolongada. Un tamaño menor a 5 cm se asoció a una tasa de respuesta completa y objetiva mayor. Por el contrario, un valor de INR superior a 1,1 se asoció a una respuesta objetiva menor.

No se debe olvidar que incluso en los centros con mayor experiencia, la QETA por su naturaleza invasiva es una terapia que conlleva un riesgo conocido y no despreciable de morbilidad y mortalidad. La seguridad de la QETA depende de diversos factores tales como: las condiciones del propio paciente, la función hepática, las características del CHC, la metodología de la técnica y la experiencia del radiólogo vascular.²⁷⁸ Tampoco conviene olvidar la adecuada vigilancia clínica en las horas siguientes a la terapia para detectar precozmente las complicaciones.

La mortalidad y las complicaciones graves producidas en esta serie de 123 pacientes se pueden considerar similares a las comunicadas en la literatura. A lo largo del estudio 4 pacientes fallecieron en los 30 días siguientes y sus muertes fueron inequívocamente asociadas a la terapia. La mortalidad de un 3,3% y la tasa de complicaciones graves en el 2,4% de los pacientes, se encuentran dentro de los límites comunicados en la literatura.

En un metaanálisis que incluyó 18 ensayos clínicos, la tasa media de complicaciones graves fue 5,6% y la mortalidad osciló entre 0 y 10%.²²⁹ Kasugai et al comunicaron una tasa de mortalidad del 8% en una serie de 25 pacientes con CHC irresecable tratados con QETA,²²¹ mientras que el grupo de Sawhney et al comunicó una mortalidad del 5%.²⁷² En el ECA publicado por Llovet et al en 2002 en el que se trató a 40 pacientes con QETA, un paciente falleció debido a shock séptico, representando una tasa del 2,5%.²²²

En una revisión sistemática²³⁰ la mortalidad relacionada con complicaciones de la terapia fue del 2,4%, con unos límites de 0-9,5%. Las causas de muerte fueron insuficiencia hepática (la más frecuente), hemorragia digestiva, insuficiencia renal, ruptura tumoral y sepsis (Tabla 29).

En cuanto a complicaciones graves, en nuestro estudio se registraron 3 abscesos hepáticos (2,4%), que se produjeron todos ellos en tumores mayores de 5 cm de diámetro, en los que esta complicación se ha observado con más frecuencia que en tumores de diámetro menor.²⁷⁸ La abscesificación se produce a consecuencia de la colonización del tumor necrosado por bacterias de origen entérico o bacterias de origen exógeno.²⁷⁸ Song et al comunicaron un 1,8% de abscesos hepáticos tras analizar de forma retrospectiva una serie de 2.384 pacientes.²⁷⁸ Al igual que en la mayoría de estudios publicados y ante la ausencia de evidencia que lo justifique, en este estudio no se realizó profilaxis antibiótica. Respecto a esta cuestión, Plentz y colaboradores en un estudio prospectivo concluyeron que la profilaxis antibiótica solo se recomendaba en pacientes con cirugía biliar previa y que presentaran deterioro de la función hepática.²⁷⁹

En cuanto al síndrome postembolización lo presentaron un 33,3% de los pacientes de esta serie, un porcentaje que se puede considerar bajo si tenemos en cuenta que la frecuencia comunicada en la literatura oscila entre el 35%²¹¹ y el 100%.²⁸⁰ Se ha comunicado una incidencia media del 60-80%²³⁰ y su aparición puede prolongar la estancia hospitalaria y aumentar los costes del procedimiento. Se ha descrito que la administración intraarterial de lidocaína antes y durante la quimioembolización disminuye el dolor tras la QETA y disminuye la estancia hospitalaria,²⁸¹ aunque no existen evidencias robustas que apoyen esta actuación.

Tabla 29. Estudios publicados que han analizado mortalidad y complicaciones graves tras tratamiento con quimioembolización transarterial en pacientes con carcinoma hepatocelular

Estudio	N	Edad media (años[rango o DE])	Función hepática (n)	EF (0/1/2/3) (n)	Tamaño tumoral medio (cm)	Trombosis portal (n)	Síndrome postembolización (%)	Complicaciones graves (%)	Mortalidad (%)
Kasugai 1989²²¹	25	60,3±7,9	TVI 15min% 28,2±13,6	No descrito	6,8±3,4	No descrito	F/D/V 88/60/16	8% Shock cardiogénico	8%
O'Suilleabhain 2002²⁵⁰	335	59 (19-83)	Child-Pugh (A/B/C) 260/56/4	No descrito	9 (1-28)	135	No descrito	31% (HDA, Hemoperitoneo, Absceso hepático, Ascitis, Encefalopatía, Colecistitis, Pancreatitis)	9%
Llovet 2002²²²	40	62 (61-66)	Child-Pugh (A/B) 31/ 9	35/4/1/-	5 (4-6)	No descrito	No descrito	45% (HDA, Absceso hepático, Hepatitis isquémica, Fallo hepático, Colecistitis, TEP)	2,5%
Lo 2003²²⁷	40	62 (53-69)	Estadio Okuda (I/II) 19/21	20/16/3/1	7 (4-14)	D/I/P 6/3/0	F/D/V 32.8/26/16.7	HDA (4.2%), Hemoperitoneo (1 %), Absceso hepático (0.5%), Ascitis (5.2%), Encefalopatía (1.6%)	No descrito
Dumortier 2006²⁴⁹	89	65 (33-83)	Child-Pugh (A/B/C) 59/23/7	No descrito	5 (2-20)	9	52%	No descrito	No descrito
Takayasu 2006²⁴⁷	8510	<60 1871 ≥60 6639	Grado de lesión hepática (A/B/C) 4008/3053/766	No descrito	<5 cm 75% ≥5 cm 25%	976	No descrito	HDA, Fallo hepático, Hemoperitoneo, Progresión tumoral, Otras	0,5%
Kirchhoff 2007²⁶⁹	47	60 ±12	Child-Pugh (A/B) 28/11	No descrito	75±43	5	No descrito	5.4% (Necrosis hepática focal, Disección arteria hepática, Colecistitis, Úlcera péptica)	2.1%
Sawhney 2011²⁷²	60	60 ±2	Child-Pugh (A/B) 39/21	No descrito	6,9±0,6	No descrito	No descrito	No descrito	5%
Takayasu 2012²⁷¹	4966	<60 15 ≥60 85	Child-Pugh (A/B/C) 69/28/4	No descrito	<5 cm 83% ≥5 cm 17%	No descrito	No descrito	0,8% Cáncer, Insuficiencia hepática, HDA, Hemoperitoneo	0.38%

TVI: Test verde indocianina, F: Fiebre, D: Dolor, V: Vómitos, HDA: Hemorragia digestiva, TEP: Tromboembolismo pulmonar, D: Derecha, I: Izquierda, P: Principal

Una de las limitaciones de este estudio es que un 26% de los pacientes recibieron terapias previas frente al CHC lo que puede constituir un factor de confusión en la estimación de la supervivencia obtenida. Otra limitación es, como ya se ha indicado, el elevado número de pacientes sometidos a tan solo una sesión de terapia. Sin embargo, este estudio debe alentar la realización de otros que evalúen factores pronósticos de supervivencia del tratamiento del CHC mediante QETA.

Finalmente, se puede concluir que en esta serie consecutiva de pacientes con CHC en estadio intermedio de la BCLC tratados en un único centro hospitalario, la mediana de supervivencia y la supervivencia actuarial hasta el cuarto año resultaron satisfactorias y similares a las comunicadas previamente. En cuanto a la seguridad de la terapia, la mortalidad y las complicaciones se pueden considerar aceptables, pero ponen de manifiesto que se trata de un procedimiento no exento de riesgo, en el que conviene seleccionar muy cuidadosamente a los pacientes candidatos. En este sentido, los que obtuvieron un mayor beneficio en términos de supervivencia fueron los pacientes mayores de 65 años, con un estadio funcional 0, un tamaño tumoral inferior a 5 cm de diámetro, que alcanzaron respuesta objetiva y que fueron sometidos al menos a dos sesiones de QETA con estrategia “a demanda”.

VI. RESUMEN

La QETA es actualmente el tratamiento de elección del CHC en estadio intermedio de la BCLC. A pesar de ser la terapia más utilizada, existen múltiples aspectos por dilucidar, principalmente la identificación de los mejores candidatos dentro del amplio y heterogéneo grupo de pacientes que componen el estadio intermedio.

Los objetivos primarios de este estudio han sido establecer la supervivencia global y actuarial asociada al tratamiento con QETA e identificar los factores predictivos de supervivencia mientras que como objetivos secundarios se han analizado la respuesta tumoral completa y objetiva, la supervivencia libre de enfermedad y la seguridad de la terapia.

Entre mayo de 2002 y junio de 2010 se incluyeron de forma consecutiva 123 pacientes diagnosticados de CHC en estadio intermedio de la BCLC. Se realizó QETA con adriamicina y posteriormente se practicó una embolización con partículas de gelatina. A las 4 semanas se valoró la respuesta al tratamiento mediante TC, siguiendo los criterios de la OMS. Se realizaron nuevas sesiones si a lo largo del seguimiento se detectaba persistencia tumoral en las pruebas de imagen dinámicas (TC o RM) realizadas cada 3 meses. En total se realizaron 217 sesiones, con una media de 1,7 por paciente. Se interrumpió el tratamiento en caso de progresión tumoral, invasión vascular, diseminación extrahepática o deterioro de la función hepática.

La mediana de edad fue 70,58 años. Se obtuvo respuesta completa en 40 (32,5%) pacientes, parcial en 49 (39,8%) pacientes, la enfermedad permaneció estable en 19 (15,4%) pacientes y hubo progresión tumoral en 9 (7,3%) pacientes. La respuesta objetiva fue del 35,7%. La complicación más frecuente fue el síndrome postembolización (33,3%). La mortalidad relacionada con la terapia fue del 3,3%.

La mediana de supervivencia global fue de 29,2 meses. En el análisis multivariante, mediante el método de regresión de Cox, la edad superior a 65 años ($p=0,02$), el estado funcional 0 ($p<0,001$), el tamaño tumoral inferior a 5 cm ($p=0,016$), la respuesta objetiva ($p=0,003$) y la reembolización ($p=0,001$) fueron factores pronósticos significativos e independientes asociados a una mayor supervivencia. La supervivencia actuarial a 1, 2, 3 y 4 años fue 81%, 59%, 42% y 26% respectivamente.

Los pacientes que obtuvieron una mejor supervivencia fueron los mayores a 65 años, con buen estado funcional, con CHC de diámetro inferior a 5 cm, que alcanzaron respuesta objetiva radiológica tras la terapia y que fueron sometidos al menos a dos sesiones de QETA con estrategia a demanda.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 20,1 meses. Los pacientes con tumores menores de 5 cm de diámetro obtuvieron un mayor tiempo libre de enfermedad y una mayor respuesta completa y objetiva. Un valor de INR mayor a 1,1 se asoció a una tasa de respuesta objetiva peor.

VII. CONCLUSIONES

1. La quimioembolización transarterial es actualmente el tratamiento de elección del CHC en estadio intermedio de la BCLC. El impacto de la terapia sobre la supervivencia está relacionado con factores dependientes del paciente, del propio tumor y del procedimiento.
2. La mediana de supervivencia (29,2 meses) y la supervivencia actuarial a uno, dos, tres y cuatro años han resultado óptimas y similares a las comunicadas en la literatura.
3. La supervivencia alcanzada con QETA fue mayor en pacientes de edad superior a 65 años, con buen estado funcional (EF 0), tumores de diámetro menor a 5 cm, que alcanzaron respuesta objetiva y que recibieron más de una sesión de terapia.
4. La QETA fue un procedimiento terapéutico con una toxicidad significativa (síndrome postembolización) aunque con un reducido número de complicaciones graves. La tasa de mortalidad fue baja, pero no despreciable y se asoció únicamente a presentar un peor estado funcional.
5. Un tamaño tumoral menor de 5 cm resultó factor pronóstico independiente de alcanzar respuesta completa. Un tamaño tumoral menor de 5 cm y un INR menor de 1,1 de respuesta objetiva.
6. Un diámetro tumoral menor a 5 cm y la reembolización siguiendo la estrategia "a demanda" fueron factores predictivos independientes de supervivencia libre de enfermedad.
7. Los resultados de este estudio pueden permitir una mejor selección de pacientes con CHC estadio intermedio que obtendrán una mayor beneficio, en términos de supervivencia, supervivencia libre de

enfermedad y respuesta completa y objetiva en caso de recibir terapia mediante QETA.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. El-Sherag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*.1999;340:745-50
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden:GLOBOCAN 2000. *Int J cancer* 2001;94:153-56.
3. La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Negri E, Levi F. Trends in mortality from primary liver cancer in Europe. *Eur J Cancer* 2000;36:909-15.
4. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* 2009;132:272-87.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
6. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
7. 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 Eng J Med* 1997;336:1855-9.
8. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002;37:806-13.
9. elSaadany S, Tepper M, Mao Y, Semenciw R, Giulivi A. An epidemiologic study of hepatocellular carcinoma in Canada. *Can J Public Health* 2002;93:443-6.

10. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3603-15.
11. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33:647-51.
12. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-41.
13. Mandishona E, MacPhail AP, Gordeuk VR, Kedda MA, Paterson AC, Rouault TA, Kew MC. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in Black Africans. *Hepatology* 1998;27:1563-66.
14. Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, Cappellini MD, Cianciulli P, Maggio A, Renda D, et al. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol* 2004;124:114-7.
15. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007;11:191-207,x-xi.
16. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lock AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349-54.
17. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-32.

18. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
19. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-87.
20. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-93.
21. 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;348:1625-38.
22. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma . *J Hepatol* 2005;42:218-24.
23. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007;46:430-5.
24. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4300-8.
25. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.

26. Heathcote EJ. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S294-302.
27. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al.; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347:168-74.
28. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005;40:225-35.
29. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.
30. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362: 1907-17.
31. Bismuth H, Magno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-22.
32. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-82.
33. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003;22:5093-5107.
34. 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;2:1129-33.

35. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994;106:1000-5.
36. Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1.400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990;150:1051-54.
37. Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-63.
38. Bellentani S, Miglioli GDML, Crocè LS, Massuti F, Castiglione A, Campello C, et al. Natural history of HBV infection: a nine years follow up of the dionysos cohort [Abstract]. *J Hepatol* 2002;36:228S.
39. Sánchez- Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-56.
40. Yang HI, Yeh SH, Cheng PJ, Lloje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134-43.
41. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47:131-6.

42. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003;157: 674-82.
43. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136: 138-48.
44. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:779-89.
45. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2349-54.
46. Rosenthal E, Poirée M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al; GERMIVIC Joint Study Group. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003;17:1803-9.
47. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
48. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-13.

49. Davila JA, Morgan RO, Sheib Y, McGlynn KA, El-Sherag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127:1372-80.
50. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;37:154-60.
51. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:134-40.
52. Caballería L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodés J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1160-3.
53. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863-70.
54. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L et al. Long-term follow-up of Hbe-Ag positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 1996;334:1422-7.
55. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29:971-5.

56. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001;139-45.
57. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196-7.
58. Valla DC, Chevalier DC, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonk M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870-5.
59. Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxì A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-602.
60. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-6.
61. Hytiroglou P, Theise ND, Schwartz M, Mor E, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules in a series of adult cirrhotic liver explants: issues of classification and nomenclature. *Hepatology* 1995;21:703-8.
62. Lee RG, Tsamandas AC, Demetris AJ. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: matched case-control study, pathological analysis, and pathogenetic hypothesis. *Hepatology* 1997;26:1415-22.

63. 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;34:570-5.
64. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, et al; HALT-C Trial Group. Des-gamma-Carboxy Prothrombin and alpha-Fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
65. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-8.
66. Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1535-8.
67. Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, Wright TL, Keefe EB. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:410-7.
68. Peng YC, Chan CS, Chen GH. The effectiveness of serum alpha-fetoprotein level in anti-HCV positive patients for screening hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999;46:3208-11.

69. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, Pompili M, Lorenzelli G, Villani MR, et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1654-8.
70. Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:553-9.
71. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;91:561-9.
72. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2006;26:385-90.
73. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5:123-44.
74. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076-84.
75. Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:75-80.

76. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-23.
77. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99-104.
78. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002;8:749-61.
79. 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;16:132-7.
80. Trevisani F, De Notariis, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-44.
81. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, et al ; Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102:78–82.

82. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
83. Kim DK, Ahn SH, 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
84. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
85. Giannelli G, Antonaci S. New frontiers in biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2006;38:854-9.
86. Sato Y, Sekine T, Ohwada S. Alpha-fetoprotein-producing rectal cancer: calculated tumor marker doubling time. *J Surg Oncol* 1994;55:265-8.
87. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 2003;65:95-101.
88. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234:206-9.
89. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl* 2004;10(2 Suppl 1):S3-8.

90. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg* 1999;134:984–992.
91. 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;173:597-604.
92. 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;38:1034-42.
93. Mueller GC, Hussain HK, Carlos RC, Nghiem HV, Francis IR. Effectiveness of MR imaging in characterizing small hepatic lesions: routine versus expert interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:673-80.
94. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008; 48: 848-57.
95. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Lencioni R, Burroughs AK, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
96. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé 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;47:97-104.

97. 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;105:599-609.
98. Khalili K, Kim TY, Jang HJ, Haider MA, Guindi M, Sherman M. Implementation of AASLD hepatocellular carcinoma practice guideline in North America: two years of experience [Abstract]. *Hepatology* 2008;48 Suppl 1:362A.
99. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638-44.
100. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791-8.
101. Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-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;51:2020-9.
102. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol* 2012;56 Suppl 1:S75-87.
103. Ignee A, Weiper D, Schuessler G, Teuber G, Faust D, Dietrich CF. Sonographic characterisation of hepatocellular carcinoma at time of diagnosis. *Z Gastroenterol* 2005;43:289-94.

104. Nakashima Y, Nakashima O, Hsia CC, Kojiro M, Tabor E. Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver* 1999;19:12-8.
105. Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19: 39-62.
106. Colina F, Ibarrola C, López-Alonso G, Pérez-Barrios A. Protocolo y guía para el diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular. *Rev Esp Patol* 2007;40:147-60.
107. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-64
108. Kandil D, Leiman G, Allegretta M, Trotman W, Pantanowitz L, Goulart R, Evans M. Glypican-3 immunocytochemistry in liver fine-needle aspirates: a novel stain to assist in the differentiation of benign and malignant liver lesions. *Cancer* 2007;111:316-22.
109. Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L, Dhillon AP, Kondo F, Nakano M, et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer* 2007;109:915-23.
110. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:604-8.

111. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241-6.
112. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Okazaki N, Takayasu K, Kosuge T, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990;336:1150-3.
113. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50:746-54.
114. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003;26:142-7.
115. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.
116. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592-6.
117. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver Biopsy. *Hepatology* 2009;49 (3):1017-44.
118. 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 Treat Rev* 2007;33:437-47.

119. 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;56:918-28.
120. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-36.
121. 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;38:207-15.
122. Ikai I, Takayasu K, Omata M, Okita K, Nakanuma Y, Matsuyama Y, et al. A modified Japan Integrated Stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006;41:884-92.
123. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
124. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54:411-8.
125. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-16.

126. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: Which is the best tool available?. *J Hepatol* 2004;40:124-31.
127. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.*1973;60:646-9.
128. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;55:649-55.
129. Ayuso C, Rimola J, Forner A. Técnicas de imagen en el carcinoma hepatocelular: diagnóstico, extensión y evaluación de la respuesta terapéutica. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 721-6.
130. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
131. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
132. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-83.
133. Cabibbo G, Maida M, Genco C, Parisi P, Peralta M, Antonucci M, et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *World J Hepatol* 2012;4:256-61.

134. Cabrera R, Nelson DR. Review article: the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:461-76.
135. Llovet J, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S20-37.
136. 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;23:1535-47.
137. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):208-24.
138. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9.
139. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky, H Clavien PA. "State of the art" in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers. *World J Surg* 2009;33:797-803
140. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10(2 Suppl 1):S46-52.
141. Murakami T, Mochizuki K, Nakamura H. Imaging evaluation of the cirrhotic liver. *Semin Liver Dis* 2001;21:213-24.
142. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111:1018-22.

143. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Bru C, Vilana R, Capurro S and the Liver Cancer Study Group. Long-term outcome after radical treatment for hepatocellular carcinoma: a single center experience [Abstract]. *Hepatology* 1998;28:340A.
144. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995;169:589-94.
145. Lau H, Fan ST, Ng IO, Wong J. Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer*.1998;83:2302-11.
146. Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, Tao Y, Fortner J, Blumgart L, et al. Factors affecting long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*.1995;169:28-34.
147. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer* 1994;74:2772-80.
148. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796-802.
149. Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl* 2004;10(2Suppl 1):S34-8.
150. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*.2005;25:181-200.

151. 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; 134:872-80.
152. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
153. Chen YJ, Yeh SH, Chen JT, Wu CC, Hsu MT, Tsai SF, et al. Chromosomal changes and clonality relationship between primary and recurrent hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2000;119:431-40.
154. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-7.
155. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294-300.
156. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'Eng FK. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg*.1995;82(1):122-6.
157. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet*.1999;353(9155):797-801.

158. Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 1998;133:183-8.
159. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9232):802-7.
160. Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Nishida M, Maeda Y, Mori N, et al. Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 2003;361(9361):923-9.
161. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:1995-2004.
162. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropionic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561-7.
163. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al; HCC Italian Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-Interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-54.
164. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*.1996;334:693-9.

165. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873–883.
166. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.
167. Yao FY, Bass NM, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy. *Liver Transpl* 2004;10(5):621-30.
168. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. *Liver Transpl* 2004;10:7-15
169. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: Experience in Japan. *Ann Surg* 2004;240(3):451-9.
170. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33(5):1073-9.
171. Rimola A, Llovet JM, Navasa M, Bruix J, Londono MC, Fuster J, et al. Applicability of adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2005;43(1):104-9.

172. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bachetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
173. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre and post-OLT tumor features: Analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1761-9.
174. Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern 3rd TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48(3):819-27.
175. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43
176. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Trasplant* 2008;8:839-46.
177. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?. *Hepatology* 2008;47: 82-9.

178. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40(6):1352-60.
179. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Solé M, Rodés J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-7.
180. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S159-66.
181. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995;22:522-6.
182. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guon RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-8.
183. 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;49:453-9.
184. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:514-24.

185. Ryder SD; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003;52 Suppl 3:iii1-8.
186. Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F, et al. Intraperitoneal haemorrhage from hepatocellular carcinoma: emergency chemoembolization or embolization. *Radiology* 1991;180:647-51
187. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:862-9.
188. von Marschall Z, Cramer T, Höcker M, Finkenzeller G, Wiedenmann B, Rosewicz S. Dual mechanism of vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma. *Gut* 2001; 48: 87-96.
189. Wu XZ, Xie GR, Chen D. Hypoxia and hepatocellular carcinoma: The therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1178-1182.
190. Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1669-77
191. 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;47:71-81.

192. Carr BI. Hepatic arterial ⁹⁰Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver Transpl* 2004; (2 Suppl 1):S107-10.
193. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Lancet*. 1998;352(9121):17-20.
194. Allgarier HP, Becker G, Olchewski M, et al. Octreotide treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: First results of the randomized placebo-controlled double-blind Hector trial. *Hepatology*. 2003;38 Suppl 1:760A
195. Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. 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
196. Llovet J, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312-27.
197. 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;66:11851-8.
198. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55-76.

199. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.
200. 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 randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
201. 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;353:1673-84.
202. 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;353:123-32.
203. 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;28:3330-5.
204. Keefe SM, Cohen MA, Brose MS. Targeting vascular endothelial growth factor receptor in thyroid cancer: the intracellular and extracellular implications. *Clin Cancer Res* 2010;16:778-83.
205. Perri F, Di Lorenzo G, Scarpati GD, Buonerba C. Anaplastic thyroid carcinoma: A comprehensive review of current and future therapeutic options. *World J Clin Oncol* 2011;2:150-7.

206. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657-63.
207. Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110:581-9.
208. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, et al. Efficacy, safety and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3027-35.
209. Pang RW, Poon RT. From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now. *Oncology* 2007;72 Suppl 1:30-44.
210. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92
211. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú 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;27:1478-83.
212. Okada S. Transcatheter arterial embolization for advanced hepatocellular carcinoma: the controversy continues. *Hepatology* 1998;27:1743-44.
213. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5Suppl 1):S179-88.

214. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer* 1990;66:1897-903.
215. Coldwell DM, Stokes KR, Yakes WF. Embolotherapy: agents, clinical applications, and techniques. *Radiographics* 1994;14:623-43.
216. Sigurdson ER, Ridge JA, Daly JM. Intra-arterial infusion of doxorubicin with degradable starch microspheres. Improvement of hepatic tumor drug uptake. *Arch Surg* 1986;121:1277-81.
217. 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;32:955-964.
218. 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;16:1661-6.
219. Varela M, Real MI, Brunet M, Sala M, Burrel M, Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads reduces the systemic availability of doxorubicin: A pharmacokinetic assessment [abstract]. *Hepatology* 2005;42 Suppl 1;387A
220. 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;28:313-18.

221. Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, Okuda S, Sasaki Y, Imaoka S et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989;97:965-71.
222. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
223. Raoul J, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 212-220.
224. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16: 1653-9.
225. 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 Liver* 2009;3:285-91.
226. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006;12:1260-1267

227. 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; 35:1164-71.
228. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, Matsuoka Y, Uetani M, Ashizawa K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *RadioGraphics* 1998;18:605-19.
229. Cammà 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: 47-54.
230. 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: 6-25
231. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
232. 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. *Abdom Imaging* 2008;33:512-9.
233. Reig M, Burrel M, Forner A, Barrufet M, Rodríguez de Lope C, Varela M, et al. Resultados actuales de la quimioembolización en pacientes con carcinoma hepatocelular. Impacto en práctica clínica e investigación. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:139-209.

234. 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;194:830-7.
235. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;94:453-6.
236. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181-4.
237. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagège H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 129-34.
238. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1995;332:1236-61.
239. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD004787. DOI: 10.1002/14651858.CD004787.
240. 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;46:474-81.

241. Wang J, He XD, Zhang YC. Antibiotic prophylaxis in transarterial therapy of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2012;26:85-91.
242. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg* 2001;27:58-60
243. Kaido T. Characteristics and quality of randomized controlled trials in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2007;52:1108-13.
244. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-23.
245. Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Savarino V, Risso D, Di Nolfo MA, et al. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:493-501.
246. Yuen MF, Chan AO, Wong BC, Hui CK, Ooi GC, Tso WK, et al. Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1181-5.
247. 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 8.510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-9.

248. Lladó L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000;88:50-7.
249. Dumortier J, Chapuis F, Borson O, Davril B, Scoazec JY, Poncet G, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: Survival and prognostic factors after lipiodol chemoembolisation in 89 patients. *Dig Liv Dis* 2006;38:125-33.
250. O' Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan St. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90; 325-31.
251. Saccheri S, Lovaria A, Sangiovanni A, Nicolini A, De Fazio C, Ronchi G, et al. Segmental transcatheter arterial chemoembolization treatment in patients with cirrhosis and inoperable hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:995-9.
252. Gish RG, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Raoul JL, Mazzaferro V. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:173-185.
253. López RR Jr, Pan SH, Hoffman AL, Ramirez C, Rojter SE, Ramos H, et al. Comparison of transarterial chemoembolization in patients with unresectable, diffuse vs focal hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2002; 137:653-7.
254. Kothary N, Weintraub JL, Susman J, Rundback JH. Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1517-26.

255. Huo T Huang YH, Wu JC, Chiang JH, Lee PC, Chang FY, et al. Comparison of transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection as the primary loco-regional therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1301-8.
256. Gunji T, Kawauchi N, Akahane M, Watanabe K, Kanamori H, Ohnishi S. Long-term outcomes of transcatheter arterial chemoembolization with autologous blood clot for unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2002;21:427-32.
257. Falkson G, Cnaan A, Schutt AJ, Ryan LM, Falkson HC. Prognostic factors for survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1988;48(24 Pt 1):7314-8.
258. Calvet X, Bruix J, Ginés P, Bru C, Solé M, Vilana R, Rodés J. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west: a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):753-60.
259. Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994;19:1115-23
260. Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Botta F, Risso D, Testa R. Influence of age on clinical presentation, therapeutic options, and prognosis in anti-HCV positive cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Age Ageing* 2002;31:457-62.
261. Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol* 2000;73:109-14.

262. Nomura F, Ohnishi K, Honda M, Satomura Y, Nakai T, Okuda K. Clinical features of hepatocellular carcinoma in the elderly: a study of 91 patients older than 70 years. *Br J Cancer* 1994;70:690-3.
263. Collier JD, Curless R, Bassendine MF, James OF. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma in Britain in relation to age. *Age Ageing* 1994;23:22-7.
264. Bruix J, Castells A, Montanyà X, Calvet X, Brú C, Ayuso C, et al. Phase II study of transarterial embolization in European patients with hepatocellular carcinoma: need for controlled trials. *Hepatology* 1994;20:643-50
265. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
266. Savastano S, Miotto D, Casarrubea G, Teso S, Chiesura-Corona M, Feltrin GP. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:334-40.
267. Herber SC, Otto G, Schneider J, Schuchmann M, Düber C, Pitton MB, et al. Transarterial chemoembolization in patients not eligible for liver transplantation: single-center results. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1035-42.

268. Horiguchi Y, Itoh M, Takawaga H, Imai H, Kamei A, Sekoguchi B, et al. Assessment of chemoembolization therapy for primary liver cancer using a stabilized adriamycin-lipiodol suspension. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 Suppl:S60-4.
269. Kirchhoff TD, Bleck JS, Dettmer A, Chavan A, Rosenthal H, Merkesdal S, et al. Transarterial chemoembolization using degradable starch microspheres and iodized oil in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of tumor response, toxicity and survival. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6:259-66.
270. Grieco A, Marcoccia S, Miele L, Marmioli L, Caminiti G, Ragazzoni E, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotics: functional hepatic reserve and survival. *Hepatology* 2003; 50: 207-12.
271. Takayasu K, Arai S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012; 56: 886-92.
272. Sawhney S, Montano-Loza AJ, Salat P, McCarthy M, Kneteman N, Meza-Junco J, et al. Transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Predictors of survival. *Can J Gastroenterol* 2011;25:426-32.
273. Kim DY, Ryu HJ, Choi JY, Park JY, Lee DY, Kim BK, et al. Radiological response predicts survival following transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1343-50.

274. Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, Mack M, Schuster A, Schmitt J, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center. *Radiology* 2000;214:349-57.
275. Lu W, Li Y, He X, Chen Y. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of two kinds of dosages of anticancer drugs and analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2079-83
276. Farinati F, De Maria N, Marafin C, Herszényi L, Del Prato S, Rinaldi M, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis: survival, prognostic factors and unexpected side effects after transcatheter arterial chemoembolization. *Dig Dis Sci* 1996;41:2332-9.
277. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L'Herminé C. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:59-64.
278. Song SY, Chung JW, Han JK, Lim HG, Koh YH, Park JH, et al. Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 313-20.

279. Plentz RR, Lankisch TO, Bastürk M, Müller CC, Kirchhoff T, Gebel M, et al. Prospective analysis of German patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization with or without prophylactic antibiotic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1134-6.
280. Bairaktar Y, Balkanci F, Kayhan B, Uzunalimoglu B, Gokoz A, Ozisyk Y, et al. A comparison of chemoembolization with conventional chemotherapy and symptomatic treatment in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterolgy* 1996; 43: 681-687.
281. Hartnell GG, Gates J, Stuart K, Underhill J, Brophy DP. Hepatic chemoembolization: effect of intraarterial lidocaine on pain and postprocedure recovery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22:293-7.

