



UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO: 040 F
CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES

**Influencia del tratamiento radiológico
locorregional pretrasplante en la evolución de
los pacientes trasplantados por cirrosis
hepática con carcinoma hepatocelular**

TESIS DOCTORAL

Presentada por

Dña. Míriam Cantos Pallarés

Dirigida por

Dr. D. Rafael López Andújar

Dra. Dña. Eva María Montalvá Orón

Dr. D. Daniel Pérez Enguix

Valencia, 2015

D. Rafael López Andújar, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la facultad de Medicina de Valencia, Jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Dña. Eva María Montalvá Orón, Médico Adjunto de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia.

D. Daniel Pérez Enguix, Médico Adjunto de la Unidad de Radiología Intervencionista del Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Como directores de la Tesis Doctoral titulada **“Influencia del tratamiento radiológico locorregional pretrasplante en la evolución de los pacientes trasplantados por cirrosis hepática con carcinoma hepatocelular”**

Autorizamos a Dña. Míriam Cantos Pallarés, licenciada en Medicina y Cirugía y autora de la misma bajo nuestra dirección, para su lectura y defensa.

Dr. Rafael López Andújar

Dra. Eva María Montalvá Orón

Dr. Daniel Pérez Enguix

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han hecho posible que este trabajo vea la luz.

A los Doctores Rafael López Andújar, Eva Montalvá Orón y Daniel Pérez Enguix por sus conocimientos, su gran experiencia y por haber participado como directores en el desarrollo de esta tesis. Especial agradecimiento a la Doctora Eva Montalvá Orón por su disposición en todo momento, ofreciéndome su apoyo incondicional desde el inicio de este proyecto. Gracias a su inestimable ayuda el trabajo se ha completado.

A los compañeros Óscar Castells, Antonio Valdivia y Andrea Boscá por su imprescindible ayuda en el análisis estadístico, parte fundamental de la tesis doctoral. Sin su paciencia y profesionalidad, los resultados y la interpretación de los mismos no hubieran podido ser llevados a cabo.

A mi familia y a Víctor que me han apoyado y animado pacientemente en todo momento para poder cumplir un objetivo más de mi carrera profesional, la realización de este trabajo.

A Javier y Mara.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. GENERALIDADES	3
1.1.1. Epidemiología del carcinoma hepatocelular	3
1.1.2. Etiología y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular	3
1.1.3. Prevención y programas de vigilancia del carcinoma hepatocelular	5
1.2 DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	7
1.2.1. Introducción	7
1.2.2. Marcadores séricos	7
1.2.3. Pruebas de imagen.....	8
1.2.4. Diagnóstico histológico.....	11
1.2.5. Recomendaciones sobre el algoritmo de diagnóstico del carcinoma hepatocelular	11
1.3. ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	14
1.3.1. Clasificación <i>Barcelona-Clinic Liver Cancer</i>	15
1.3.2. Otras clasificaciones.....	19
1.3.3. Comparación de los sistemas de estadificación del carcinoma hepatocelular más utilizados	22
1.3.4. Evaluación de la extensión de la enfermedad	22
1.4. TRATAMIENTO CURATIVO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	24
1.4.1. Resección hepática	24
1.4.2. Trasplante hepático	25
1.4.3. Comparación de resultados tras resección hepática y trasplante hepático	38
1.4.4. Tratamiento pretrasplante de los pacientes con carcinoma hepatocelular	39
1.4.5. Evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento pretrasplante del carcinoma hepatocelular.....	46
1.5. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	50
1.5.1. Criterios morfológicos.....	50

1.5.2.	Estadificación TNM	50
1.5.3.	Criterios anatomopatológicos.....	50
1.5.4.	Valor de la alfafetoproteína.....	53
1.5.5.	Respuesta tumoral al tratamiento pretrasplante	54
1.5.6.	Factores genéticos y de biología molecular	55
1.5.7.	Serología del receptor	56
1.6.	RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR	57
1.7.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	59
2.	Hipótesis y objetivos	61
2.1.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	63
2.2.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	64
2.3.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	64
3.	Material y métodos	65
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	67
3.2.	POBLACIÓN A ESTUDIO.....	68
3.2.1.	Criterios de inclusión	68
3.2.2.	Criterios de exclusión.....	68
3.3.	PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PRETRASPLANTE.....	69
3.3.1.	Indicación de terapias locorregionales pretrasplante	70
3.3.2.	Protocolo y tipos de terapias	71
3.4.	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL AL TRATAMIENTO RADIOLÓGICO	74
3.5.	SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	75
3.6.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	76

3.6.1.	Variables epidemiológicas	76
3.6.2.	Variables preoperatorias.....	76
3.6.3.	Variables radiológicas	77
3.6.4.	Variables anatomopatológicas.....	77
3.6.5.	Variables del seguimiento	79
3.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO	82
4.	Resultados.....	83
4.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE CON CARCINOMA HEPATOCELULAR	85
4.1.1.	Selección de la población a estudio.....	85
4.1.2.	Características clínicas y demográficas de los receptores de la serie.....	86
4.1.3.	Pruebas de diagnóstico radiológico.....	87
4.2.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL GRUPO NO-NEOAD	89
4.2.1.	Análisis descriptivo de las características radiológicas pretrasplante	89
4.2.2.	Análisis comparativo de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular en la pieza de hepatectomía	90
4.3.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR INCIDENTAL	93
4.4.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL GRUPO NEOFAD	95
4.4.1.	Evaluación radiológica del carcinoma hepatocelular antes del tratamiento pretrasplante	95
4.4.2.	Tipos de terapias utilizadas en el tratamiento pretrasplante.....	95
4.4.3.	Descripción de las características de los carcinomas hepatocelulares en cada uno de los grupos de tratamiento	97

4.4.4.	Evaluación pretrasplante de la variación radiológica del carcinoma hepatocelular	99
4.4.5.	Análisis del efecto <i>downstaging</i> en los pacientes tratados antes del trasplante	101
4.4.6.	Evaluación de la variación de los niveles de alfafetoproteína preoperatorios tras el tratamiento pretrasplante	102
4.4.7.	Morbilidad de las terapias utilizadas en el tratamiento pretrasplante del carcinoma hepatocelular	103
4.4.8.	Análisis comparativo de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular en la pieza de hepatectomía	104
4.5.	ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO NEOAD Y EL GRUPO NO-NEOAD.....	108
4.6.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DE LOS HEPATOCOLANGIOCARCINOMAS DE LA SERIE	110
4.7.	TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE	112
4.8.	SEGUIMIENTO DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE	113
4.9.	MORBILIDAD PRECOZ DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE Y TUMORES DE NOVO.....	114
4.10.	MORTALIDAD DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE.....	115
4.11.	PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN PARA LA ESTADIFICACIÓN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR	116
4.12.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DE LA RECIDIVA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	118
4.12.1.	Momento de aparición de la recidiva tumoral.....	118
4.12.2.	Localización y tratamiento de la recidiva tumoral	120
4.12.3.	Relación de las variables clínicas y morfológicas del carcinoma hepatocelular con la recidiva tumoral	121
4.12.4.	Relación de los niveles de alfafetoproteína pretrasplante con la recidiva tumoral	122

4.12.5. Relación de la respuesta al tratamiento pretrasplante con la recidiva tumoral	125
4.12.6. Relación del tratamiento inmunosupresor con inhibidores mTOR con la recidiva tumoral	126

4.13. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA TRAS TRASPLANTE

HEPÁTICO	127
4.13.1. Análisis de la supervivencia de los receptores de la serie	128
4.13.2. Análisis de la supervivencia según la edad de los receptores de la serie	129
4.13.3. Análisis de la supervivencia según la etiología de la cirrosis hepática de los receptores de la serie	130
4.13.4. Análisis de la supervivencia según el tratamiento pretrasplante de los receptores de la serie.....	131
4.13.5. Análisis de la supervivencia de los receptores según el tipo de quimioembolización transarterial utilizada en el tratamiento pretrasplante del carcinoma hepatocelular	132
4.13.6. Análisis de la supervivencia de los receptores tratados antes del trasplante según criterios de Milán radiológicos.....	133
4.13.7. Análisis de la supervivencia en los receptores de la serie según tratamiento pretrasplante y criterios de Milán radiológicos.....	136
4.13.8. Análisis de la supervivencia en función de los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante	138
4.13.9. Análisis de la supervivencia en función del tiempo transcurrido entre la última prueba de imagen y el trasplante	140
4.13.10. Análisis de la supervivencia en función del tiempo de permanencia en lista de espera para trasplante	141
4.13.11. Análisis de la supervivencia en función de criterios de Milán en el estudio anatomopatológico.....	142
4.13.12. Análisis de la supervivencia en función del estadio T anatomopatológico del carcinoma hepatocelular	147
4.13.13. Análisis de la supervivencia en función del grado de diferenciación tumoral del carcinoma hepatocelular	151

4.13.14. Análisis de la supervivencia en función de la invasión microvascular del carcinoma hepatocelular	154
4.13.15. Análisis de la supervivencia en función de la invasión macrovascular del carcinoma hepatocelular	156
4.13.16. Análisis de la supervivencia en función de la delimitación del carcinoma hepatocelular.....	158
4.13.17. Análisis de la supervivencia en función de la satelitosis del carcinoma hepatocelular.....	160
4.13.18. Análisis de la supervivencia en función de la necrosis del carcinoma hepatocelular.....	162
4.14. FACTORES DE RIESGO DE INFRAESTADIFICACIÓN RADIOLÓGICA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	164
4.15. FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LOS RECEPTORES DE LA SERIE	166
4.15.1. Cálculo de los factores pronósticos de recidiva tumoral en función del tratamiento pretrasplante	168
5. Discusión	169
5.1. DISEÑO Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	173
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE ...	176
5.2.1. Edad.....	176
5.2.2. Sexo	177
5.2.3. Etiología de la cirrosis hepática	177
5.2.4. Tiempo en lista de espera	178
5.2.5. Grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante	179
5.2.6. Grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular no tratado antes del trasplante	183
5.3. PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR	184

5.4. INFLUENCIA DE LAS DISTINTAS VARIABLES EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.....	187
5.4.1. Diferencias entre los pacientes de la serie distribuidos en función del tratamiento pretrasplante	188
5.4.2. Influencia del tratamiento pretrasplante en la recidiva tumoral y supervivencia global de los pacientes trasplantados	189
5.4.3. Influencia de los niveles de alfa-fetoproteína preoperatoria en la recidiva tumoral y supervivencia global de los pacientes trasplantados	196
5.4.4. Influencia del tratamiento inmunosupresor tras el trasplante en la recidiva tumoral y supervivencia global de los pacientes trasplantados	199
5.4.5. Relación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular con la recidiva tumoral y supervivencia global de los pacientes trasplantados	200
5.5. RESUMEN FINAL	208
6. Conclusiones	211
7. Bibliografía.....	215

Anexos

Abreviaturas

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases.</i>
AFP	Alfafetoproteína.
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer.</i>
Angio-RM	Angiorresonancia Magnética.
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero.
BCLC	<i>Barcelona-Clinic Liver Cancer.</i>
CHC	Carcinoma Hepatocelular.
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program.</i>
CUPI	<i>Chinese University Prognostic Index.</i>
DE	Desviación Estándar.
DEB	<i>Drug-eluting-beads.</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver.</i>
EASL-EORTC	<i>European Association for the Study of the Liver-European Organisation for Research and Treatment of Cancer.</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group.</i>
EE	Enfermedad Estable.
ELTR	<i>European Liver Transplant Registry.</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
HBeAg	Antígeno e del VHB.
HR	<i>Hazard Ratio.</i>
IC	Intervalo de Confianza.
ILTS	<i>International Liver Transplantation Society.</i>
INR	<i>International Normalized Ratio.</i>
IPE	Inyección Percutánea de Etanol.
JIS	<i>Japan Integrated Staging.</i>

JNCI	<i>Journal of the National Cancer Institute.</i>
LE	Lista de Espera.
MELD	<i>Model for End stage Liver Disease.</i>
mRECIST	<i>Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.</i>
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network.</i>
OR	<i>Odds Ratio.</i>
PE	Progresión de Enfermedad.
PET	Tomografía por Emisión de Positrones.
QETA	Quimioembolización Transarterial.
RC	Respuesta Completa.
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.</i>
RF	Radiofrecuencia.
RIC	Rango Intercuartílico.
RM	Resonancia Magnética.
RP	Respuesta Parcial.
RR	Riesgo Relativo.
SETH	Sociedad Española de Trasplante Hepático.
SG	Supervivencia Global.
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad.
TC	Tomografía Computarizada.
TH	Trasplante Hepático.
TNM	<i>Tumor-Nodes-Metastasis.</i>
UCSF	<i>Universidad de California de San Francisco.</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control.</i>

UNOS	<i>United Network for Organ Sharing.</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor.</i>
VHB	Virus de la hepatitis B.
VHC	Virus de la hepatitis C.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Índice de tablas

- Tabla 1.** Estadificación TNM del carcinoma hepatocelular según el AJCC.
- Tabla 2.** Clasificación Child-Pugh para el pronóstico de la cirrosis hepática.
- Tabla 3.** Clasificación Okuda para el carcinoma hepatocelular.
- Tabla 4.** Clasificación CLIP para el carcinoma hepatocelular.
- Tabla 5.** Clasificación Francesa para el carcinoma hepatocelular.
- Tabla 6.** Clasificación CUPI para el carcinoma hepatocelular.
- Tabla 7.** Sistemas de estadificación del carcinoma hepatocelular.
- Tabla 8.** Criterios de Milán y criterios expandidos.
- Tabla 9.** Criterios RECIST.
- Tabla 10.** Evaluación radiológica de la respuesta tumoral tras el tratamiento pretrasplante del carcinoma hepatocelular.
- Tabla 11.** Grados de diferenciación tumoral y supervivencia global del carcinoma hepatocelular.
- Tabla 12.** Distribución de la serie total según criterios radiológicos en el diagnóstico.
- Tabla 13.** Comparación radiológica de las características morfológicas del carcinoma hepatocelular no tratado antes del trasplante.
- Tabla 14.** Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NO-NEOAD* según criterios de Milán.
- Tabla 15.** Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NO-NEOAD* según el tiempo en lista de espera.
- Tabla 16.** Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NO-NEOAD* según los niveles de alfafetoproteína preoperatoria.
- Tabla 17.** Comparación del tiempo transcurrido entre la última prueba de imagen preoperatoria y el trasplante en función del momento de diagnóstico del carcinoma hepatocelular.

- Tabla 18.** Descripción de las características anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular incidental.
- Tabla 19.** Descripción de los tipos de terapia locorregional pretrasplante según el número de terapias y el tipo de tratamiento.
- Tabla 20.** Descripción del tipo de terapia pretrasplante según el número de sesiones.
- Tabla 21.** Distribución de las terapias pretrasplante según el número de nódulos de carcinoma hepatocelular tratados.
- Tabla 22.** Distribución de las terapias pretrasplante según el tamaño de nódulos de carcinoma hepatocelular tratados.
- Tabla 23.** Comparación radiológica de las características morfológicas del carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante.
- Tabla 24.** Evaluación radiológica del carcinoma hepatocelular antes y después del tratamiento pretrasplante.
- Tabla 25.** Relación entre el número de sesiones y el estadio Milán radiológico de los carcinomas hepatocelulares tratados.
- Tabla 26.** Relación entre el número de sesiones y el estadio Milán radiológico entre los carcinomas hepatocelulares extra-Milán tratados con intención *downstaging*.
- Tabla 27.** Variación de los valores de alfafetoproteína preoperatoria en los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados pretrasplante.
- Tabla 28.** Complicaciones tras el tratamiento locorregional pretrasplante.
- Tabla 29.** Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NEOAD* según criterios de Milán.
- Tabla 30.** Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NEOAD* según el tiempo en lista de espera.
- Tabla 31.** Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NEOAD* según los niveles de alfafetoproteína preoperatoria.

- Tabla 32.** Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NEOAD* según el tipo de QETA utilizada.
- Tabla 33.** Comparación de variables en función del tratamiento pretrasplante.
- Tabla 34.** Comparación del hepatocolangiocarcinoma según criterios de Milán radiológicos.
- Tabla 35.** Descripción de las características del hepatocolangiocarcinoma.
- Tabla 36.** Tumores *de novo* en los receptores de la serie.
- Tabla 37.** Causas de mortalidad de los receptores de la serie.
- Tabla 38.** Comparación radiológica y anatomopatológica del carcinoma hepatocelular según criterios de Milán.
- Tabla 39.** Análisis bivariable de las variables relacionadas con la infraestadificación radiológica del carcinoma hepatocelular.
- Tabla 40.** Recidiva tumoral en función del tiempo.
- Tabla 41.** Probabilidad de recidiva tumoral en función del tiempo.
- Tabla 42.** Localización de la recidiva tumoral en ambos grupos de pacientes.
- Tabla 43.** Análisis bivariable de las variables relacionadas con la recidiva tumoral.
- Tabla 44.** Recidiva tumoral según niveles de alfafetoproteína preoperatoria (punto de corte 400 ng/ml).
- Tabla 45.** Valor pronóstico de la alfafetoproteína preoperatoria (punto de corte 400 ng/ml).
- Tabla 46.** Recidiva tumoral según niveles de alfafetoproteína preoperatoria (punto de corte 1000 ng/ml).
- Tabla 47.** Valor pronóstico de la alfafetoproteína preoperatoria (punto de corte 1000 ng/ml).
- Tabla 48.** Relación entre los cambios de alfafetoproteína preoperatoria y la recidiva tumoral.
- Tabla 49.** Relación de la clasificación Milán de los carcinomas hepatocelulares y la recidiva tumoral.

- Tabla 50.** Recidiva tumoral según tratamiento con inhibidores mTOR.
- Tabla 51.** Supervivencia global y libre de enfermedad según la edad.
- Tabla 52.** Análisis bivariable de los factores de riesgo de infraestadificación radiológica tumoral.
- Tabla 53.** Análisis multivariable de los factores de riesgo de infraestadificación radiológica tumoral.
- Tabla 54.** Análisis bivariable de los factores de riesgo de recidiva tumoral.
- Tabla 55.** Análisis multivariable de los factores de riesgo de recidiva tumoral en función del tratamiento pretrasplante.
- Tabla 56.** Estudios sobre el tratamiento pretrasplante locorregional del carcinoma hepatocelular.

Índice de figuras

- Figura 1.** Algoritmo diagnóstico del manejo del carcinoma hepatocelular según las recomendaciones de la guía de la EASL del año 2000.
- Figura 2.** Algoritmo diagnóstico del manejo del carcinoma hepatocelular según las recomendaciones de la guía de la AASLD del año 2005.
- Figura 3.** Clasificación BCLC para carcinoma hepatocelular.
- Figura 4.** Selección de la población a estudio.
- Figura 5.** Etiología de la cirrosis hepática en los receptores de la serie.
- Figura 6.** Distribución por años de los dos tipos de terapia QETA utilizada.
- Figura 7.** Distribución de las principales terapias pretrasplante según el número de sesiones y la clasificación Milán antes del tratamiento.
- Figura 8.** Representación del número de sesiones de tratamiento pretrasplante en los carcinomas hepatocelulares tratados con intención *downstaging*.
- Figura 9.** Tiempo de seguimiento de los receptores de la serie.
- Figura 10.** Función de incidencia de recidiva tumoral.
- Figura 11.** Sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteína preoperatoria para predecir la recidiva tumoral.
- Figura 12.** Evolución de la sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteína preoperatoria para predecir la recidiva tumoral.
- Figura 13.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados.
- Figura 14.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados.
- Figura 15.** Curva de la SG según la etiología de la cirrosis hepática.
- Figura 16.** Curva de la SLE según la etiología de la cirrosis hepática.
- Figura 17.** Curva de la SG según el tratamiento pretrasplante.
- Figura 18.** Curva de la SLE según el tratamiento pretrasplante.
- Figura 19.** Curva de la SG según el tipo de QETA utilizada.
- Figura 20.** Curva de la SLE según el tipo de QETA utilizada.

- Figura 21.** Curva de la SG según los criterios de Milán del carcinoma hepatocelular antes del tratamiento.
- Figura 22.** Curva de la SLE según los criterios de Milán del carcinoma hepatocelular antes del tratamiento.
- Figura 23.** Curva de la SG según los criterios de Milán del carcinoma hepatocelular después del tratamiento.
- Figura 24.** Curva de la SLE según los criterios de Milán del carcinoma hepatocelular después del tratamiento.
- Figura 25.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados según el estadio Milán antes del trasplante.
- Figura 26.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados según el estadio Milán antes del trasplante.
- Figura 27.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados y no tratados según el estadio Milán antes del trasplante.
- Figura 28.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados y no tratados según el estadio Milán antes del trasplante.
- Figura 29.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán, tratados y no tratados antes del trasplante.
- Figura 30.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán, tratados y no tratados antes del trasplante.
- Figura 31.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante (punto de corte = 400 ng/ml).
- Figura 32.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante (punto de corte = 400 ng/ml).
- Figura 33.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante (punto de corte = 1000 ng/ml).
- Figura 34.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante (punto de corte = 1000 ng/ml).

- Figura 35.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según el tiempo entre la última prueba radiológica y el trasplante (punto de corte = 90 días).
- Figura 36.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según el tiempo entre la última prueba radiológica y el trasplante (punto de corte = 90 días).
- Figura 37.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según el tiempo de permanencia en lista de espera (punto de corte = 180 días).
- Figura 38.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según el tiempo de permanencia en lista de espera (punto de corte = 180 días).
- Figura 39.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según criterios de Milán tras el trasplante.
- Figura 40.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según criterios de Milán tras el trasplante.
- Figura 41.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán anatomopatológicos según el tratamiento antes del trasplante.
- Figura 42.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán anatomopatológicos según el tratamiento antes del trasplante.
- Figura 43.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular extra-Milán anatomopatológico según el tratamiento antes del trasplante.
- Figura 44.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular extra-Milán anatomopatológico según el tratamiento antes del trasplante.
- Figura 45.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante y con criterios de Milán radiológicos y anatomopatológicos.
- Figura 46.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante y con criterios de Milán radiológicos y anatomopatológicos.
- Figura 47.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el estadio T anatomopatológico.
- Figura 48.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el estadio T anatomopatológico.

- Figura 49.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T1 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.
- Figura 50.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T1 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.
- Figura 51.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T2 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.
- Figura 52.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T2 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.
- Figura 53.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T3 (a+b) anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.
- Figura 54.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T3 (a+b) anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.
- Figura 55.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el grado de diferenciación tumoral.
- Figura 56.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el grado de diferenciación tumoral.
- Figura 57.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular no tratado antes del trasplante según el grado de diferenciación tumoral.
- Figura 58.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular no tratado antes del trasplante según el grado de diferenciación tumoral.
- Figura 59.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante según el grado de diferenciación tumoral.
- Figura 60.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante según el grado de diferenciación tumoral.
- Figura 61.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la invasión microvascular.
- Figura 62.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la invasión microvascular.

- Figura 63.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la invasión microvascular.
- Figura 64.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la invasión microvascular.
- Figura 65.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la invasión macrovascular.
- Figura 66.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la invasión macrovascular.
- Figura 67.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la invasión macrovascular.
- Figura 68.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la invasión macrovascular.
- Figura 69.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la delimitación.
- Figura 70.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la delimitación.
- Figura 71.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la delimitación.
- Figura 72.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la delimitación.
- Figura 73.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la satelitosis.
- Figura 74.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la satelitosis.
- Figura 75.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la satelitosis.
- Figura 76.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la satelitosis.

- Figura 77.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la necrosis tumoral.
- Figura 78.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la necrosis tumoral.
- Figura 79.** Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la necrosis tumoral.
- Figura 80.** Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la necrosis tumoral.
- Figura 81.** Fiabilidad del modelo de predicción de factores de infraestadificación radiológica.

1. Introducción

1.1. GENERALIDADES

1.1.1. Epidemiología del carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la séptima neoplasia más frecuente en todo el mundo, con aproximadamente 750.000 casos nuevos cada año¹. Actualmente, supone el 7% de todos los tumores malignos y constituye la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (692.000 casos/año)². El CHC representa más del 90% de las neoplasias malignas primarias del hígado y es la principal causa de muerte entre los pacientes cirróticos³, por lo que constituye un importante problema de salud mundial.

En general, la incidencia de CHC está aumentando en todo el mundo, objetivándose un incremento progresivo con la edad en la mayoría de las poblaciones, alcanzando un pico máximo a los 70 años⁴. El número de casos de CHC varía notablemente de unos países a otros, de forma que el 85% de los casos se encuentran en el Este asiático, África subsahariana y Melanesia², mientras que en los países desarrollados la incidencia es menor.

En nuestro medio tiene una incidencia intermedia, entre 6 y 8 casos por 100.000 habitantes y año, y es más frecuente en los varones que en las mujeres (relación 3-8:1), con una franja de edad de mayor incidencia de aparición en torno a los 60-70 años⁵.

La tasa de incidencia y de mortalidad fue de 65.000 y 60.240 casos, respectivamente en Europa y de 21.000 y 18.400 casos en Estados Unidos en 2008. Se estima que en el año 2020 el número de casos nuevos alcanzará los 78.000 en Estados Unidos y 27.000 en Europa². Este aumento de incidencia se debe a la población infectada por el virus de la hepatitis C (VHC) en Europa y Estados Unidos durante los años 1940 y 1960, y también al mayor número de casos de cirrosis causada por el virus de la hepatitis B (VHB), sobre todo entre los inmigrantes de países endémicos.

1.1.2. Etiología y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular

La cirrosis hepática es el factor de riesgo más importante en el desarrollo del CHC, ya que el 95% de estos tumores aparecen en hígados con esta enfermedad de base. Ésta puede estar desencadenada por hepatitis crónicas

virales, alcohol, enfermedades metabólicas hereditarias (hemocromatosis, defecto de alfa-1-antitripsina) o por enfermedad de hígado graso no-alcohólico (*Nonalcoholic steatohepatitis*, NASH). Entre el 1 y el 8% de los pacientes con cirrosis desarrollan CHC cada año (2% en cirróticos por VHB y 3-8% en cirróticos por VHC)⁶.

La etiología de la hepatopatía subyacente sobre la que aparece el CHC es conocida en el 90% de los casos. Por lo común, el 54% de los casos son debidos a infección por VHB, el 31% a infección por VHC y el 15% se asocian a otras causas, como el alcohol y la exposición a la aflatoxina. De forma más detallada, existe cierta variabilidad demográfica en cuanto a la etiología del CHC. Así, en África y el este de Asia, el 60% de los CHC son debidos a cirrosis por VHB, mientras que en los países desarrollados del mundo occidental, el VHC es la causa predominante de la cirrosis subyacente y solo el 20% de los casos padecen cirrosis por VHB⁷.

Existen determinados factores predictivos independientes de desarrollo de CHC en pacientes con infección crónica por VHB, como el antígeno e del VHB (HBeAg), la seropositividad, una carga viral alta y el genotipo C⁸. Del mismo modo, un reciente metaanálisis describe que el genotipo 1b del VHC aumenta el riesgo de desarrollar CHC⁹.

Además, otros factores han sido relacionados directamente con el crecimiento de CHC sobre hígados cirróticos, como la plaquetopenia, el sexo masculino, la edad avanzada, la hipertensión portal y el grado de rigidez del parénquima hepático¹⁰. La obesidad, la diabetes, el consumo moderado de tabaco, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la NASH son otros factores de riesgo que también se han implicado en la etiología del CHC, aunque su mecanismo no se conoce todavía con exactitud^{11,12}.

La identificación de las mutaciones genéticas aplicada para la identificación de los pacientes de alto riesgo de desarrollar cáncer, supone un reto en los programas de seguimiento y de quimioterapia preventiva. En el caso del CHC, un estudio reciente demuestra que existe una asociación significativa entre el polimorfismo del gen receptor de factor de crecimiento

epidérmico y el riesgo de desarrollar CHC¹³, aunque estos hallazgos aún deben ser validados para ser aplicados a la práctica clínica.

1.1.3. Prevención y programas de vigilancia del carcinoma hepatocelular

La prevención primaria del CHC recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en la vacunación contra el VHB de todos los recién nacidos y de los adultos con riesgo de adquirir la infección por el VHB (trabajadores sanitarios, turistas que viajan a países con VHB prevalente, adictos a drogas por vía parenteral y personas con múltiples parejas sexuales)¹⁴. El tratamiento antivírico (interferón, lamivudina, adefovir...) administrado a los pacientes con hepatitis crónica por VHB o VHC previene la progresión a cirrosis e incluso retrasa el desarrollo de CHC. Concretamente, se ha visto que los pacientes con infección por VHC que presentan una respuesta viral significativa tras la terapia con interferón-ribavirina tienen menos riesgo de desarrollar CHC¹⁵. Sin embargo, los beneficios de este tratamiento cuando la cirrosis ya está establecida, no están claramente demostrados.

En el mundo occidental, hasta el 90% de los pacientes cirróticos evolucionarán hacia CHC durante su enfermedad, por lo que la prevención secundaria se fundamenta en identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar CHC e incluirlos en programas de seguimiento, con el fin de mejorar las posibilidades de curación y disminuir así el número de muertes relacionadas con el mismo¹⁶. Entre la población de riesgo destacan los pacientes cirróticos, los pacientes no cirróticos con VHB activa o con antecedentes familiares de CHC y los pacientes no cirróticos con VHC y fibrosis hepática avanzada⁴.

Los programas de vigilancia incluyen la realización periódica de una prueba de imagen y de un análisis bioquímico. El estudio de imagen aconsejado es la ecografía hepática, al tratarse de un test no invasivo, bien aceptado por los pacientes, de bajo coste, con una sensibilidad de entre el 58% y el 89% y una especificidad mayor del 90%¹⁷. Su principal limitación es la detección de tumores pequeños entre los nódulos de regeneración y los

tabiques fibrosos que caracterizan al hígado cirrótico, por lo que su sensibilidad depende de la experiencia del radiólogo que la realiza¹⁸.

Respecto al análisis bioquímico, la alfafetoproteína (AFP) es el marcador tumoral más utilizado, pero es poco sensible y específica en la detección precoz del CHC, por lo que por sí misma tiene un bajo rendimiento. Cuando se combina con la ecografía, el nivel de AFP solo incrementa la detección de casos previamente no diagnosticados con la ecografía en un 6-8% pero, a cambio, aporta un elevado número de falsos negativos¹⁸.

Se ha objetivado que la sensibilidad acumulada de la ecografía como test de vigilancia es del 70% cuando se realiza cada 6 meses y del 50% si se hace anualmente¹⁹. La guía de práctica clínica europea *European Association for the Study of the Liver-European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EASL-EORTC) recomienda realizar el seguimiento mediante ecografía hepática cada 6 meses al grupo de pacientes citado anteriormente con alto riesgo de desarrollar CHC. Cuando se detecta un nódulo hepático de nueva aparición menor de 1 cm de diámetro se recomienda observación y repetición de ecografía cada 3-4 meses. Si no se observa crecimiento durante 2 años, se considera como un tumor benigno, y se debe seguir con los controles habituales de vigilancia de pacientes de alto riesgo. Los pacientes en los que ya se ha tratado un CHC también requieren un seguimiento con controles ecográficos más precoces, cada 3-4 meses en lugar de cada 6 meses⁴.

1.2. DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

1.2.1. Introducción

La mayoría de los pacientes con CHC están asintomáticos, y el tumor se descubre durante los controles periódicos. El diagnóstico preciso de los nódulos tumorales pequeños hepáticos y su diferencia con las lesiones displásicas es de suma importancia pero, hoy en día a pesar del progreso en las distintas técnicas de imagen, únicamente el 30-60% de los CHC se detectan en estadios precoces (únicos y menos de 2 cm de diámetro) subsidiarios de tratamientos potencialmente curativos²⁰.

Hasta el año 2000, el diagnóstico del CHC se basaba en la biopsia, asumiendo las limitaciones que esta técnica conlleva relacionadas con las dificultades técnicas de su realización según la localización del tumor y la complejidad en distinguir entre un CHC bien diferenciado y un nódulo con alto grado de displasia²¹. El CHC tiene un comportamiento específico en los estudios de imagen dinámicos con contraste, tanto por tomografía computarizada (TC) como por resonancia magnética (RM), por lo que puede diagnosticarse en la mayoría de los casos sin necesidad de tomar una muestra del tejido de forma invasiva. Para ello es necesario realizar un estudio de imagen dinámico con contraste en las cuatro fases (en vacío, arterial, venosa portal y tardía) en el que se objetive captación rápida del contraste en fase arterial y lavado precoz en fase venosa portal o tardía^{22,23}.

1.2.2. Marcadores séricos

a. Alfafetoproteína

El nivel de AFP en sangre es el marcador sérico más empleado en el diagnóstico del CHC. La AFP es una glicoproteína que se sintetiza, en condiciones normales, en el hígado del feto y en el saco gestacional. En situaciones patológicas, como en el CHC, su concentración en sangre está aumentada. Pero no todos los CHC secretan AFP. Así, el carcinoma fibrolamelar, y hasta el 40% de los CHC < 2 cm tienen niveles de AFP normales¹⁷.

Su uso en el diagnóstico del CHC es muy limitado, ya que sus niveles no se correlacionan bien con el tamaño ni con el estadio tumoral. En general, niveles de AFP por encima de 200 ng/ml en un paciente cirrótico sugieren presencia de un posible CHC²⁴.

b. Otros marcadores

Como consecuencia de las limitaciones del uso de los niveles de AFP en sangre para el diagnóstico del CHC, se están investigando otros marcadores, como la detección en plasma de microRNA²⁷, de des-gamma-carboxi protrombina²⁸ o glypican-3²⁹ entre otros.

Actualmente, ninguno de estos marcadores ha demostrado suficiente evidencia científica para recomendar su uso generalizado en el diagnóstico del CHC²⁹.

1.2.3. Pruebas de imagen

a. Ecografía hepática

El patrón ecográfico difuso heterogéneo característico de un hígado cirrótico dificulta la identificación y precisión de lesiones focales hepáticas, por lo que la sensibilidad de la ecografía en el diagnóstico del CHC es baja (63%). Varios estudios describen que la ecografía con contraste aumenta la sensibilidad de los ultrasonidos convencionales a la hora de detectar la vascularización del CHC^{22,30}, pero con importantes limitaciones como son la disponibilidad de los tipos de contraste adecuados y el hecho de tratarse de una técnica dependiente del radiólogo, con un campo limitado de visión que no permite ver el órgano por completo al inyectar el contraste.

En resumen, la ecografía no es una buena técnica para diagnosticar el CHC, pero sí resulta útil como test de seguimiento en pacientes con cirrosis hepática. El hallazgo ecográfico de una lesión tumoral en un hígado cirrótico requiere completar el estudio de esa lesión con una prueba de imagen dinámica en cuatro fases (TC y/o RM)³¹.

b. Tomografía computarizada

En el diagnóstico del CHC, la TC hepática tiene una sensibilidad del 68% (Intervalo de Confianza o IC95%, 55-80%) y una especificidad del

93% (IC95%, 89-96%)³². Su capacidad para detectar lesiones tumorales de menos de 2 cm ha mejorado con la incorporación del contraste y de la tecnología helicoidal en tres fases (arterial, venosa y tardía)³³.

La hiperintensidad en fase arterial con hipointensidad en fase portal y venosa permite el diagnóstico en tumores > 20 mm. En CHC < 20 mm la dificultad diagnóstica de la TC puede ser mayor³⁴.

c. Resonancia magnética

La RM tiene la ventaja de obtener imágenes del hígado en alta resolución sin el uso de contrastes nefrotóxicos ni radiaciones ionizantes. En el diagnóstico del CHC tiene una sensibilidad y especificidad similares a la TC helicoidal, siendo éstas del 81% (IC95%, 70-91%) y 85% (IC95%, 77-93%) respectivamente³². El patrón de captación del CHC es de hiperintensidad en T2 e hipointensidad en T1.

Una nueva técnica, la angiorresonancia (angio-RM) trifásica, incorpora la administración de contraste y ofrece imágenes en las tres fases (arterial, venosa portal y venosa tardía). Se le atribuye una mayor precisión para diferenciar el CHC de los nódulos displásicos, el hemangioma y la esteatosis focal³⁵. Un estudio publicado en 2003, demuestra que la angio-RM tiene una mayor sensibilidad para detectar nódulos de CHC ≥ 1 cm (76% frente al 61%) y nódulos de 1 a 2 cm (84% frente al 47%), respecto a la TC helicoidal en 3 fases³⁶.

En resumen, un tumor de 1-2 cm de nueva aparición sobre hígado cirrótico que presente en las pruebas de imagen dinámicas el patrón típico de captación de contraste (*wash-in*) en la fase arterial seguido de lavado (*wash-out*) en la fase venosa o tardía, tiene una sensibilidad y valor predictivo positivo de que se trate de un CHC prácticamente del 100% (criterios mayores), y un valor predictivo negativo del 42-50%^{22,37}. Los nódulos mayores de 1 cm hipervasculares sin fase de lavado en una prueba de imagen dinámica, tienen el 66% de riesgo de ser CHC³⁸. En estos casos, se debe realizar una segunda prueba de imagen con el objetivo de detectar ese lavado de contraste y evitar la realización de biopsia. Los CHC hipo o

isovasculares no se pueden diagnosticar por criterios no invasivos, por lo que precisan biopsia³¹.

Existen otros criterios radiológicos sugestivos de CHC (criterios menores). Algunos de ellos son: imagen de alta perfusión en una TC volumétrica, hiperintensidad en T2 o ausencia de captación de contraste hepático específico en una RM, presencia de componentes grasos en el nódulo a estudio en la fase T2 de una RM, patrón de mosaico interno e invasión vascular en cualquier técnica de imagen dinámica, presencia de cápsula tumoral y crecimiento del diámetro nodular $\geq 50\%$ en TC y/o RM seriadas durante un periodo inferior a 6 meses³¹.

A pesar de los progresivos avances tecnológicos en las pruebas de imagen, las técnicas radiológicas estándar (ecografía, TC y RM) pueden subestimar o sobreestimar la extensión del CHC hasta en un 25% de los casos, cuando se compara con los hallazgos histológicos en la pieza de hepatectomía³⁸.

Recientes estudios coinciden en que tanto la TC como la RM dinámicas son las pruebas de imagen que proporcionan una mayor sensibilidad y especificidad, por lo que son las técnicas recomendadas para el diagnóstico del CHC^{23,31}, al mostrar el patrón característico de realce tumoral arterial seguido de lavado del contraste en la fase venosa o tardía. No existe evidencia sobre la superioridad de cualquiera de las dos técnicas, la TC o la RM, aunque algunos autores sugieren que la RM dinámica es más eficaz para detectar nódulos de tamaño comprendido entre 1-2 cm³⁶.

Respecto a la estandarización de los informes de las pruebas radiológicas, la Conferencia Internacional sobre el trasplante hepático en el CHC celebrada en 2010 en Zurich³¹ recomienda que los informes de las pruebas de imagen deben realizar una descripción detallada de cada lesión detectada con la definición precisa de su localización (segmento, subcapsular, intraparenquimatosa), diámetro máximo, calidad de definición (bien definida, moderadamente definida, pobremente definida), intensidad de la señal ecográfica, presencia de cápsula o pseudocápsula, trombosis vascular, afectación de la vía biliar y comportamiento de la lesión en las distintas fases de las pruebas de imagen dinámicas con contraste³¹.

1.2.4. Diagnóstico histológico

La realización de biopsia de un nódulo hepático está indicada en lesiones mayores de 2 cm de diámetro con patrón atípico para CHC en una prueba de imagen o lesiones de 1-2 cm con dos pruebas de imagen discordantes. Su sensibilidad varía entre el 70 y el 90%^{23,31}, siendo particularmente compleja la diferenciación entre los nódulos displásicos de alto grado y el CHC precoz. En esos casos, el *International Consensus Group for hepatocellular Neoplasia*²⁹ recomienda complementar el diagnóstico con el análisis de determinados marcadores inhumohistoquímicos (GPC3, HSP70, glutamina sintetasa, K19, EpCAM y CD34) y/o genes de expresión (GPC3, LYVE1, survivin).

1.2.5. Recomendaciones sobre el algoritmo de diagnóstico del carcinoma hepatocelular

En el año 2000 la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) estableció unos criterios diagnósticos no invasivos de CHC con relación al tamaño del tumor y la técnica de imagen a realizar²³. En pacientes cirróticos con tumores mayores de 2 cm, una prueba de imagen típica de CHC es suficiente para realizar el diagnóstico. Si no es así, se debe recurrir a la biopsia. En los nódulos de 1-2 cm se confirma el diagnóstico de CHC al objetivar el patrón típico en dos pruebas de imagen, o bien, en una prueba de imagen junto con niveles de AFP por encima de 400 ng/ml. Si no se cumplen estas condiciones, está indicada la realización de biopsia (Figura 1).

La mayoría de los nódulos de diámetro menor a 1 cm detectados por ecografía en hígados cirróticos no son CHC²⁰, por lo que se recomienda seguimiento mediante ecografía hepática cada 3 ó 4 meses durante 18-24 meses y posteriormente, cada 6 meses.

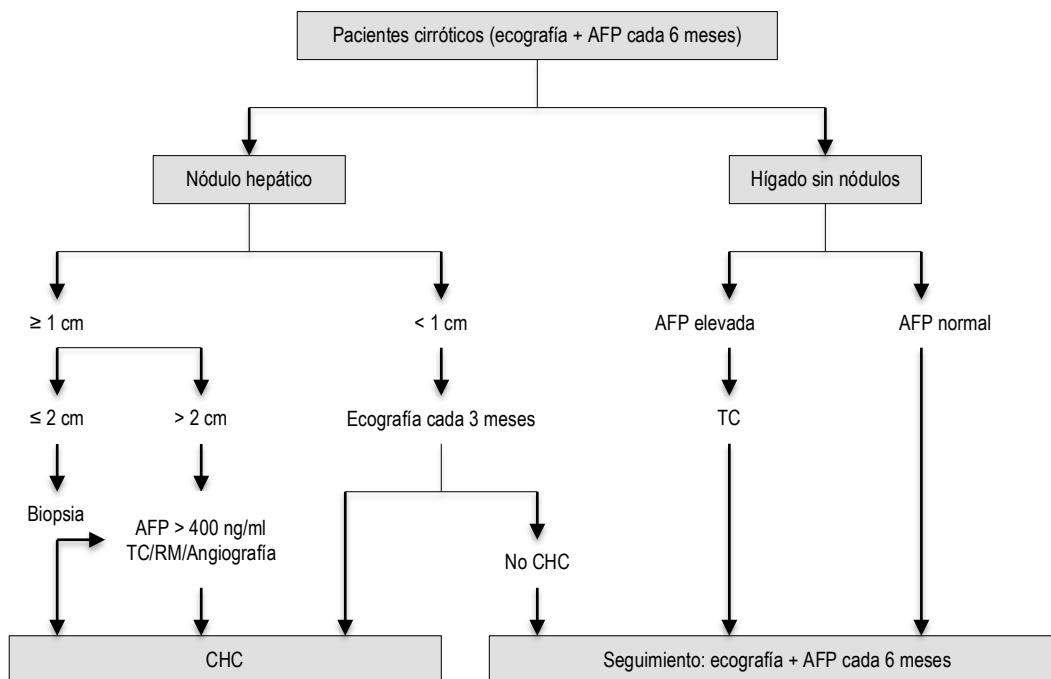


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del manejo clínico del carcinoma hepatocelular según las recomendaciones de la guía de la EASL del año 2000²³.

Estos criterios fueron modificados en la guía clínica sobre el diagnóstico del CHC publicada en 2005 por la *American Association for the Study of Liver Diseases*²⁴ (AASLD) (Figura 2). La principal diferencia entre ambas guías es que mientras la EASL en el año 2000 recomendaba biopsiar aquellos nódulos hepáticos de tamaño entre 1 y 2 cm, la guía de la AASLD del año 2005 sugiere que los hallazgos típicos radiológicos de CHC en 2 pruebas de imagen dinámicas distintas son suficientes para confirmar el diagnóstico, sin necesidad de biopsia tumoral. Esto es debido a que el valor predictivo positivo de los estudios radiológicos en el diagnóstico del CHC es superior al 95%, superior al de la AFP combinada con la biopsia²⁵. Otro de los cambios importantes son los niveles de AFP en el diagnóstico de CHC, que han descendido del valor 400 ng/ml, recomendado por la EASL en el año 2000, a 200 ng/ml, recomendación de la AASLD en el año 2005.

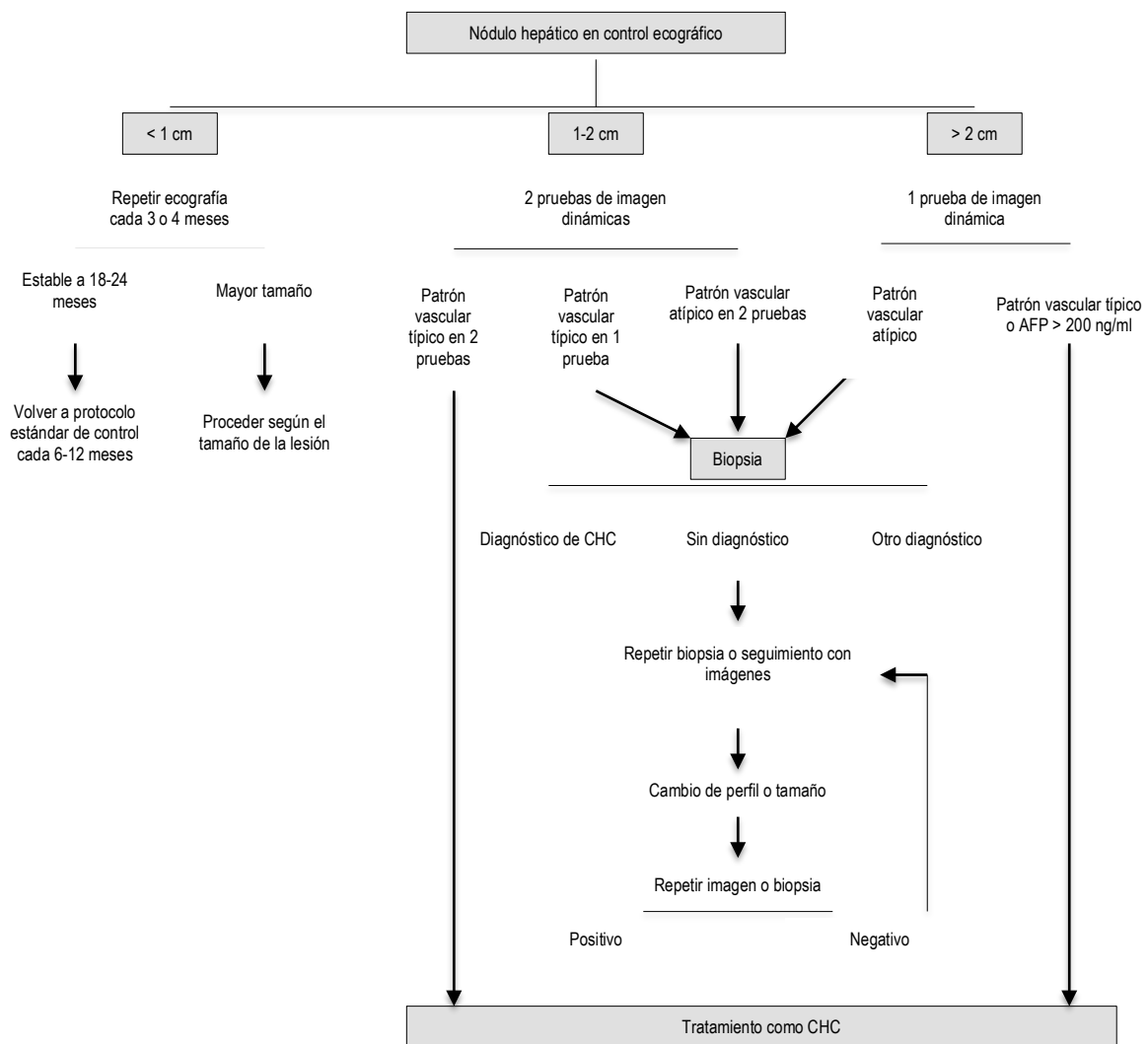


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del manejo del carcinoma hepatocelular siguiendo las recomendaciones de la AASLD del año 2005²⁴.

Posteriormente, la AASLD publicó en el año 2011 una nueva actualización de estos criterios diagnósticos²⁶. Su principal modificación afecta a los tumores de 1 a 2 cm, en los que una prueba de imagen típica es suficiente para el diagnóstico de CHC, siempre que ésta sea realizada en centros especializados con equipos radiológicos de calidad superior. En caso de no cumplirse esta última condición, se sigue recomendando la realización de dos pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico de CHC.

1.3. ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Designar el pronóstico de los pacientes con CHC es complejo, debido a la coexistencia de dos condiciones que ponen en riesgo la vida del paciente, el propio cáncer y la cirrosis hepática. Por consiguiente, el modelo pronóstico ideal debe tener en cuenta el estadio tumoral, la función hepática subyacente y el estado general del paciente (definido por la clasificación ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*³⁹).

Se han propuesto varios modelos pronósticos para clasificar el CHC. El sistema de estadificación tumoral *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) es el más ampliamente utilizado en la comunidad médica, clasificando el tumor primario en función de su tamaño (T), de la presencia de ganglios linfáticos regionales (N) y de metástasis a distancia (M). Este sistema de estadificación anatomopatológica se basa únicamente en las características del tumor y su grado de invasión, por lo que se ha mostrado ineficaz para la predicción de supervivencia del CHC al no tener en cuenta la función del hígado subyacente ni el estado físico del paciente⁴⁰.

La representación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)/the *Union of International Cancer Control* (UICC) ha realizado varias modificaciones en la estadificación TNM para el CHC, la última en el año 2009⁴¹. Esta séptima edición (TNM-7) modifica la versión previa (TNM-6). Los principales cambios son los siguientes: el estadio IIIA incluye múltiples tumores o cualquier tumor ≥ 5 cm (T3a), el estadio IIIB incluye tumores de cualquier tamaño con invasión macrovascular (T3b) y el T4 pasa de considerarse estadio IIIB a ser IIIC (Tabla 1).

TNM	6ª EDICIÓN	7ª EDICIÓN	
T0	No se identifica tumor primario		
T1	Nódulo único de cualquier tamaño, sin invasión vascular		
T2	Nódulo único de cualquier tamaño pero con invasión vascular o más de un nódulo pero ninguno de ellos > 50 mm		
T3	Más de un nódulo > 50 mm o nódulo infiltrando rama portal o vena suprahepática	T3a T3b	Más de un nódulo, alguno de ellos > 50 mm Uno o más nódulos con invasión intrahepática de la rama portal o de la vena suprahepática
T4	Invasión de órganos vecinos		
N1	Afección ganglionar regional (porta)		
M1	Enfermedad metastásica o afección tumoral extrahepática de la vena porta o de las venas suprahepáticas. Adenopatías extraportales		
Estadio I		T1 N0 M0	
Estadio II		T2 N0 M0	
Estadio IIIA	T3N0M0		T3a N0 M0
Estadio IIIB	T4N0M0		T3b N0 M0
Estadio IIIC	Cualquier T, N1, M0		T4 N0 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N y M1	IVA IVB	Cualquier T, N1, M0 Cualquier T, cualquier N, M1

Tabla 1. Estadificación TNM del carcinoma hepatocelular según el AJCC⁴¹.

Se han sugerido diversos sistemas para categorizar el CHC según su pronóstico y que tienen en cuenta diferentes variables. Las principales clasificaciones que estadifican el CHC por orden de relevancia son:

1.3.1. Clasificación *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC)

Este sistema divide a los pacientes con CHC en 5 estadios (0, A, B, C y D) teniendo en cuenta variables pronósticas (estadio tumoral, función hepática, estado físico del paciente), y las correlaciona con las opciones terapéuticas^{42,43}, por lo que es el modelo recomendado actualmente para el manejo diagnóstico y terapéutico del CHC³¹ (Figura 3).

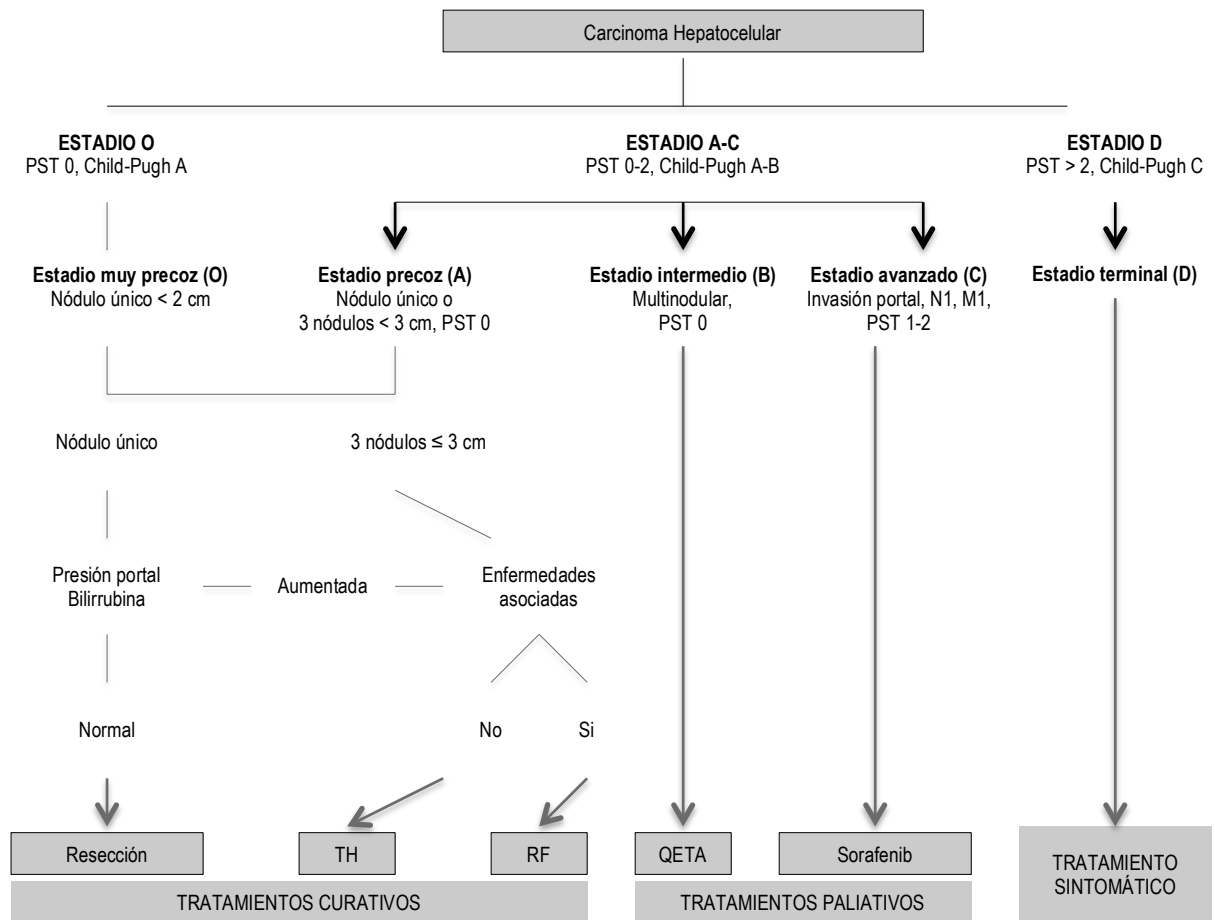


Figura 3. Clasificación BCLC para el carcinoma hepatocelular³¹.

La clasificación BCLC ha sido validada por la EASL²³ y por la AASLD²⁴ como el modelo pronóstico recomendado en el manejo del CHC por varias razones. Incluye variables pronósticas relacionadas con el estadio tumoral (tamaño, número, invasión vascular, afectación ganglionar, enfermedad metastásica), la función hepática (Child-Pugh) y el estado general del paciente (ECOG), junto con variables dependientes del tratamiento (bilirrubina, hipertensión portal o presencia de síntomas-ECOG) obtenidas de estudios aleatorizados.

El modelo BCLC divide a los pacientes con CHC en 5 estadios (O, A, B, C y D) según las variables pronósticas previamente citadas, les asigna un tratamiento y proporciona a cada estadio una predicción pronóstica²⁴.

- *Estadio 0: CHC muy precoz*

Se define como la presencia de un único tumor de menos de 2 cm de diámetro sin invasión vascular ni satelitosis, en pacientes con buen estado de salud (ECOG 0) y buena función hepática (clase A de Child).

Algunos de estos tumores tienden a la diseminación local, puesto que se ha visto que, microscópicamente, el 10% de los nódulos muestran metástasis alrededor del tumor y hasta el 25% invasión portal^{20,21}.

La supervivencia a los 5 años es del 80-90% tras resección tumoral y trasplante hepático, y del 70% tras ablación local^{44,45}. Las terapias locales no se han demostrado superiores al resto de opciones terapéuticas para los CHC en estadio 0 con suficiente evidencia, por lo que, actualmente, no se recomiendan⁴.

- *Estadio A: CHC precoz*

Se define como la presencia de un nódulo de 2-5 cm o hasta tres nódulos menores de 3 cm de diámetro, ECOG-0 y clase A o B de Child.

La supervivencia media de estos pacientes a los 5 años es del 50-70% tras resección, trasplante hepático o ablación local en pacientes seleccionados^{4,46}.

- *Estadio B: CHC intermedio*

Corresponde al grupo de pacientes asintomáticos (ECOG-0) con CHC multifocal.

Su pronóstico es muy variable. Se han publicado cifras de supervivencia media a los 2 años del 49% y del 36% a 45 meses⁴⁷, dependiendo de la respuesta al tratamiento paliativo aplicado (quimioembolización) y de la presencia de ascitis, considerada como el factor de peor pronóstico en este subtipo de pacientes⁴⁸.

- *Estadio C: CHC avanzado*

Se trata de pacientes con síntomas relacionados con el CHC (tumores sintomáticos, ECOG 1-2), con invasión macrovascular o diseminación extrahepática.

La supervivencia media al año es del 25% o de 6 meses⁴⁸. El pronóstico varía según la función hepática, desde una supervivencia media de 7 meses

en los pacientes con clase A de Child hasta los 5 meses en los clase B de Child⁴. Este escenario ha cambiado desde la introducción del sorafenib como tratamiento paliativo en los pacientes con CHC avanzado, aumentando la supervivencia media hasta los 9,5 meses⁴⁹.

- *Estadio D: CHC terminal*

Los pacientes en este estadio se caracterizan por presentar muy mal estado general (ECOG 3-4) secundario a la progresión tumoral, con una supervivencia media al año del 11% o de 3-4 meses⁴⁸.

El sistema BCLC utiliza la clasificación de Child-Pugh⁵⁰ para valorar la función hepática según la presencia o no de encefalopatía y de ascitis, junto con niveles de bilirrubina, albúmina y actividad de protrombina⁵⁰ (Tabla 2).

Factores	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Encefalopatía	Ausente	I-II	III-IV
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada.
Bilirrubina	< 2 mg/dl	2 – 3 mg/dl	> 3 mg/dl
Albúmina	> 3,5 g/l	3,5-2,8 g/l	< 2,8 g/l
Actividad de protrombina	> 70%	70-50%	< 50%
A = 5-6 puntos	B = 7-9 puntos	C = 10-15 puntos	

Tabla 2. Clasificación Child-Pugh para el pronóstico de la cirrosis hepática⁵⁰.

1.3.2. Otras clasificaciones

a. Clasificación Okuda

Fue la primera en considerar la función hepática del paciente y los factores del tumor. Sin embargo, tiene poca capacidad para identificar pacientes con mejor pronóstico y candidatos a terapias radicales. Estadifica el CHC según los valores de bilirrubina y albúmina en sangre, junto con el tamaño tumoral y la presencia o no de ascitis (Tabla 3).

La supervivencia de los pacientes con CHC no tratados con estadio I, II y III de Okuda es de 8,3, 2 y 0,7 meses respectivamente⁵¹.

Factores	0 Puntos	1 Punto
Bilirrubina	< 3 mg/dl	> 3 mg/dl
Albúmina	> 3 g/dl	< 3 g/dl
Ascitis	Ausente	Presente
Tamaño tumoral	< 50%	> 50%
Estadio I = 0 puntos	Estadio II = 1-2 puntos	Estadio III = 3-4 puntos

Tabla 3. Clasificación Okuda para el carcinoma hepatocelular⁵¹.

b. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)

El programa italiano combina la clasificación Child-Pugh con la morfología del tumor, los niveles de AFP en sangre y la presencia o no de trombosis portal, para estratificar a los pacientes con CHC en 6 grupos. Los pacientes con mayor puntuación tienen un peor pronóstico (Tabla 4).

Factores	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
Child-Pugh	A	B	C
Morfología del tumor	Uninodular y extensión ≤ 50%	Multinodular y extensión ≤ 50%	Masivo o extensión ≥ 50%
AFP	< 400 ng/ml	≥ 400 ng/ml	-
Trombosis portal	No	Si	-

Tabla 4. Clasificación CLIP para el carcinoma hepatocelular⁵².

Algunas de las limitaciones de este sistema son que no diferencia claramente a los pacientes con puntuación entre 4 y 6, y que divide el tamaño tumoral en el 50% del volumen hepático, por lo que tumores en estadio precoz están incluidos en el mismo grupo que aquellos que ocupan medio hígado. Por estos motivos el programa CLIP se limita a identificar a los pacientes con CHC que se beneficiarían de un tratamiento curativo.

La supervivencia de los pacientes con CHC estadio CLIP 0, 1, 2, 3 y 4-6 es de 31, 27, 13, 8 y 2 meses respectivamente⁵².

c. Clasificación Francesa

Esta clasificación tiene en cuenta 5 factores pronósticos: el índice de Karnofsky, los valores de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y AFP en sangre, junto con la presencia o no de trombosis portal (Tabla 5). Los pacientes se clasifican en 3 grupos según su riesgo estimado de muerte. Su principal inconveniente es que no aporta información sobre la extensión tumoral ya que este sistema tiene poca capacidad pronóstica en pacientes con CHC en estadio precoz.

La tasa de supervivencia a los 2 años de los pacientes con CHC estadio A, B y C es de 51%, 16% y 3% respectivamente⁵³.

Factores	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Karnofsky	≥ 80%	-	-	< 80 %
Bilirrubina	< 50 imol/L	-	-	≥ 50 imol/L
Fosfatasa alcalina (límite superior normal)	< 2	-	≥ 2	-
AFP	< 35 ng/ml	-	≥ 35 ng/ml	-
Trombosis portal	No	Si	-	-
Estadio A = bajo riesgo de muerte = 0		Estadio B = riesgo intermedio = 1-5		
Estadio C = riesgo alto = 6				

Tabla 5. Clasificación Francesa para el carcinoma hepatocelular⁵³.

d. Chinese University Prognostic Index (CUPI)

Se trata de un sistema creado en 2002 que combina el sistema de estadificación convencional TNM con factores relacionados con la función hepática y la carga tumoral (Tabla 6). Los pacientes se clasifican en 3 grupos en base a variables (riesgo bajo, puntuación CUPI ≤ 1; riesgo

intermedio, puntuación CUPI = 2-7 y riesgo alto, puntuación CUPI \geq 8). El CUPI destaca como buen índice pronóstico en los pacientes con infección VHB y CHC, ya que se desarrolló en esta población. Para el resto de casos necesita ser validado.

La supervivencia media de los pacientes con CHC con riesgo bajo, intermedio y alto según CUPI es de 10,1, 3,7 y 1,4 meses respectivamente⁵⁴.

Variables		Puntuación
Estadio TNM	I y II	- 3
	IIIa y IIIb	- 1
	IVa y IVb	0
Asintomático al diagnóstico		- 4
Ascitis		3
AFP \geq 500 ng/ml		2
Fosfatasa alcalina \geq 200 IU/L		3
Bilirrubina total (μ mol/L)	< 34	0
	34-51	3
	\geq 52	4

Tabla 6. Clasificación CUPI para el carcinoma hepatocelular⁵⁴.

e. Japan Integrated Staging (JIS)

Estadificación del CHC según la clasificación Child-Pugh y el sistema TNM modificado por el *Liver Cancer Study Grup of Japan*. El CHC estadio I reúne 3 características: nódulo único, < 2 cm y sin invasión vascular. El estadio II cumple 2 de esas 3 condiciones, el estadio III cumple 1 de las 3, y el estadio IV ninguna. Cada estadio se asocia a una puntuación (estadio I, 0 puntos; estadio II, 1 punto; estadio III, 2 puntos; y estadio IV, 3 puntos). La suma de cada estadio y la clasificación TNM (grado A, 0 puntos; grado B, 1 punto; y grado C, 2 puntos) se define como puntuación JIS. Este modelo fue propuesto en 2003 para clasificar los pacientes con CHC en estadio precoz tratados con intención curativa y carece de validación prospectiva en Occidente.

La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes con CHC según la puntuación JIS 0, 1, 2, 3, 4 y 5 es del 73%, 52%, 33%, 13%, 2% y 0% respectivamente⁵⁵.

1.3.3. Comparación de los sistemas de estadificación del carcinoma hepatocelular más utilizados

El objetivo de todo sistema de estadificación tumoral es determinar el pronóstico con la mayor exactitud posible y vincular cada estadio tumoral con su tratamiento específico. El sistema de estadificación ideal para el CHC debe tener en cuenta el estadio tumoral, la función hepática y el estado general del paciente. Varios sistemas de estadificación tumoral han sido desarrollados a través de las últimas tres décadas pero ninguno de ellos ha obtenido una aceptación mundial. El BCLC y el CLIP son las clasificaciones más populares en Europa y en Estados Unidos, y el JIS en Japón. El BCLC es el único sistema que vincula el estadio tumoral con el tratamiento recomendado, por lo que es la clasificación recomendada hoy en día para el manejo diagnóstico-terapéutico del CHC³¹. En la Tabla 7 se resumen las principales características de los distintos sistemas de estadificación del CHC.

	Child-Pugh	Okuda	CLIP	BCLC	Francesa	CUPI	JIS	TNM (7 ^{ed.})
Año	1964	1985	1998	1999	1999	2002	2003	2010
Función hepática	Bilirrubina, albúmina, ascitis, actividad de protrombina	Bilirrubina, albúmina, ascitis	Child-Pugh	Child-Pugh, hipertensión portal	Bilirrubina, fosfatasa alcalina	Bilirrubina, fosfatasa alcalina, ascitis	Child-Pugh	No
Estado general del paciente	No	No	No	Sí, ECOG	Sí, Karnofsky	No	No	No
Niveles de AFP	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No
Estadios	A, B, C	I, II, III	0-6	O, A, B, C, D	0-3	0-12	0-5	I, II, III, IV

Tabla 7. Sistemas de estadificación del carcinoma hepatocelular.

1.3.4. Evaluación de la extensión de la enfermedad

La detección de nódulos adicionales extrahepáticos y/o de invasión vascular son aspectos claves en el diagnóstico de extensión del CHC, ya que ambas circunstancias reflejan un estadio tumoral avanzado, y por ello, sin indicación de aplicar tratamientos con intención radical. La invasión tumoral vascular suele presentarse como una trombosis expansiva que incluso puede llegar a mostrar hipervascularización arterial del trombo tumoral. Por lo general, se distingue fácilmente de las trombosis benignas y cavernomatosis

portal, aunque en casos dudosos la punción-biopsia con aguja fina del trombo puede establecer su naturaleza maligna.

El estudio de extensión tumoral es fundamental para la correcta estadificación del CHC y su tratamiento. La diseminación extrahepática es poco frecuente en estadios iniciales de la enfermedad, no obstante, debe ser descartada mediante la realización de una TC torácica, abdominal y pélvica³¹. Las metástasis óseas son por lo general sintomáticas, y si se sospechan clínicamente, deben ser descartadas mediante gammagrafía ósea. Las metástasis cerebrales son excepcionales.

1.4. TRATAMIENTO CURATIVO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El tratamiento del CHC se basa en la clasificación pronóstica BCLC^{42,43} (Figura 3). Según este modelo pronóstico, el grupo de pacientes que se benefician de un tratamiento con intención curativa son aquellos con tumores en estadios precoces (estadio 0 y A) y representan el 30-40% de los CHC⁴. En cambio, el resto de pacientes con estadios más avanzados (B, C o D) son irresecables y solo se les puede ofrecer tratamiento paliativo, por lo que su pronóstico es muy pobre.

La cirugía es el pilar principal del tratamiento del CHC. La resección y el trasplante hepático logran los mejores resultados en pacientes bien seleccionados, con supervivencia a los 5 años del 60-80%, y se consideran la primera opción terapéutica con intención curativa en pacientes con tumores en estadios precoces⁵⁶.

1.4.1. Resección hepática

Es el tratamiento de elección en los CHC de pacientes no cirróticos, con tasas bajas de complicaciones y cifras de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 30-50%⁵⁷.

En pacientes cirróticos, la resección hepática está indicada en tumores únicos con buena función hepática (Child A). Se recomienda realizar resecciones anatómicas siguiendo la anatomía segmentaria de Couinaud, asegurando que la resección sigue los principios oncológicos. Resecciones con márgenes de seguridad de 2 cm tienen mejor supervivencia global que resecciones con márgenes menores a 1 cm⁵⁸, pero éstas últimas solo se recomiendan en los casos en los que se necesite preservar parénquima para asegurar una buena función hepática posterior.

La supervivencia a los 5 años es del 60%, con una mortalidad peroperatoria que se ha reducido del 15% en los años 80 al 2-3% actual en la mayoría de las unidades de referencia, y una necesidad de transfusión sanguínea de menos del 10%⁵².

A la hora de seleccionar al candidato ideal para la resección quirúrgica debemos evaluar adecuadamente la reserva funcional hepática. Para ello,

contamos con indicadores como la clasificación de Child-Pugh y la tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos⁵⁹. Otro aspecto fundamental que se debe considerar es la presencia de hipertensión portal determinado por un gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mmHg o por signos indirectos como el recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$, la presencia de esplenomegalia, ascitis o varices esofágicas⁶⁰. Actualmente, se considera que la hipertensión portal es un factor negativo independiente de supervivencia en los CHC resecaados^{61,62}.

Los principales predictores de supervivencia tras la resección hepática por CHC son el tamaño tumoral (supervivencia global a los 5 años del 66% en nódulos < 2 cm frente al 37% en nódulos > 5 cm⁶³), el número de nódulos (supervivencia global a los 5 años del 57% en nódulos únicos frente al 26% en 3 o más nódulos), la presencia de satelitosis, el grado de diferenciación y la presencia de invasión vascular⁶⁴.

La recidiva tumoral representa el gran problema de la resección hepática en el CHC, y puede alcanzar el 70% a los 5 años⁶¹, teniendo en cuenta tanto las metástasis intrahepáticas (verdadera recurrencia) como la aparición de nuevos tumores de localización extrahepática. Las recurrencias que aparecen antes de los 2 años se consideran precoces y a partir de los 2 años, tardías^{48,65}. Varios tratamientos han sido probados en estudios aleatorizados para prevenir y tratar la recurrencia (interferón, quimioembolización, quimioterapia, inmunoterapia...), pero no se ha objetivado que ninguno de ellos mejore el pronóstico de los pacientes con CHC resecaado^{4,23,26,66}.

1.4.2. Trasplante hepático

1.4.2.1. Recuerdo histórico del trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) fue realizado por primera vez en humanos en 1963 por Tom Starzl, pero este procedimiento no fue bien aceptado hasta mediados de los años 80 cuando se introdujo la ciclosporina como el mejor inmunosupresor capaz de disminuir notablemente el rechazo del órgano trasplantado⁴⁹.

El TH ha encontrado gradualmente su lugar en el tratamiento de los pacientes con CHC. Durante un corto periodo inicial se trasplantaron tumores grandes y multifocales, obteniendo altas tasas de recidivas (32-54%) con supervivencias a los 5 años muy bajas (< 40%)⁶⁷. A partir de estos resultados se contraindicó el TH en CHC de gran tamaño, por lo que disminuyó el número de indicaciones de trasplante por CHC.

En 1991, S. Iwatsuki mostró los buenos resultados obtenidos tras el trasplante realizado en CHC pequeño (supervivencia al primer año del 80% y del 75% a los 3 y 5 años en tumores ≤ 2 cm)⁶⁸.

H. Bismuth y colaboradores, en 1993, expusieron que pacientes con menos de 3 tumores o de menos de 3 cm de diámetro tenían una mejor supervivencia global y menor recurrencia tras el TH que tras la resección hepática⁶⁹.

A partir de esta publicación emergió el concepto del TH para CHC pequeños, reforzado por el estudio de V. Mazzaferro y colaboradores en 1996, que demostraba una tasa de supervivencia a los 4 años del 75% y una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 83% tras el trasplante de CHC únicos menores de 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm de diámetro. Posteriormente, estos principios fueron establecidos y conocidos como Criterios de Milán⁷⁰ que siguen estando vigentes actualmente, sentando la indicación de TH en casos de CHC en la mayoría de grupos de trasplante.

Hoy en día, es bien conocido que el tamaño tumoral y el número de nódulos son factores de riesgo trascendentales que influyen en la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes trasplantados con CHC, pero su efecto sobre la supervivencia global es menor. Concretamente, los nódulos con diámetro ≥ 3 cm tienen un riesgo de recidiva 6 veces mayor que los tumores menores de 3 cm. Los pacientes con una suma total de nódulos ≥ 10 cm tienen un riesgo de muerte o recidiva 4 veces más alto comparado con pacientes con un tamaño tumoral total < 10 cm³⁰.

1.4.2.2. Indicación del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular

El TH es un tratamiento efectivo para los pacientes con CHC que cumplen los criterios de Milán. Actualmente, el CHC es una clara indicación de TH en la práctica clínica habitual, representando el 26% y 34% de las indicaciones de TH en Europa y en EEUU. Pocos estudios proporcionan un apoyo relevante al concepto del trasplante fuera de los criterios de Milán, por lo que no se pueden realizar recomendaciones sobre los criterios expandidos³¹. Incluso en pacientes con CHC fuera de criterios de Milán en los que se busque el beneficio individual con el trasplante, el limitado número de órganos disponible actualmente restringe las indicaciones del TH para aquellos pacientes que más se beneficien del trasplante, es decir, con mayores supervivencias después del TH.

El objetivo del TH es conseguir una supervivencia a los 5 años mayor del 50% y la misma supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad post-TH a los 5 años en comparación con otros tratamientos y conseguir que los pacientes trasplantados por CHC tengan las mismas supervivencias que los trasplantados por otras causas. Actualmente, la supervivencia global a 1 y 5 años tras el TH supera el 85% y 70%, respectivamente, en muchos centros^{71,72}.

Dentro de los criterios de selección de pacientes con CHC candidatos a TH destacan unos criterios ampliamente aceptados (criterios de Milán) y un conjunto de criterios expandidos.

a. Criterios de Milán

En 1996 un estudio prospectivo del grupo de V. Mazaferró describió los llamados criterios de Milán⁷⁰, definidos por la presencia de un único tumor de hasta 5 cm o hasta tres tumores de hasta 3 cm de diámetro cada uno, sin invasión vascular. Con estos criterios la supervivencia a los 4 años de los CHC en estadio precoz trasplantados superaba el 70%³¹. Los buenos resultados obtenidos con la selección de estos pacientes permitió que fueran aceptados por la mayoría de grupos trasplantadores,

persiguiendo el objetivo de optimizar el rendimiento de la escasez de injertos hepáticos y compatibilizándolo con la demostrada superioridad del trasplante como tratamiento curativo del CHC frente a la resección hepática o los tratamientos locales radiológicos.

Son criterios pronósticos que permiten seleccionar a un grupo de CHC que se van a beneficiar de tratamientos curativos con supervivencias elevadas a largo plazo.

Una reciente revisión sistemática que incluye 90 estudios, comparando un total de 17780 pacientes durante 15 años, identifica a los criterios de Milán como un factor independiente de buen pronóstico tras el TH⁵⁷. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con CHC que cumplen estos criterios (65-78%) era similar a los pacientes sin CHC (65-87%), según el registro *European Liver Transplant Registry* (ELTR) y el *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN)^{56,71,72}. Como consecuencia de la solidez de estos buenos resultados obtenidos, los criterios de Milán fueron integrados en el sistema de estadificación BCLC (Figura 3)^{47,48}, en el que se ofrece el trasplante como tratamiento curativo a aquellos pacientes con CHC con características morfológicas dentro de los criterios de Milán. Por tanto, estos criterios se han establecido como modelo estándar a seguir en el tratamiento de los pacientes con CHC en estadios precoces y como un sistema pronóstico validado de referencia para otros estudios^{4,28}.

Estos criterios permiten seleccionar, a través del tamaño y el número de lesiones, los CHC menos agresivos y con características biológicas favorables para el TH. De hecho, estudios basados en el análisis de la pieza de hepatectomía tras el trasplante, muestran que los pacientes que cumplen criterios de Milán tienen una incidencia baja de parámetros histológicos de mal pronóstico (presencia de invasión microvascular en el 10-15% de los casos, grado de diferenciación tumoral pobremente

diferenciado en el 13-33% de los casos y satelitosis en el 7-28% de los casos), mientras que aquellos tumores que exceden estos criterios tienen tasas de invasión microvascular del 35-56% y grado de diferenciación tumoral pobremente diferenciado/indiferenciado del 38-50% respectivamente⁷³.

Los resultados tras el TH en pacientes que cumplen criterios de Milán son una referencia estándar para cualquier propuesta de criterios expandidos. La escasez de donantes justifica que se acepte el TH como indicación de tratamiento en los pacientes con CHC que cumplen estos criterios, y no ampliarlos a otros grupos con CHC en estadios más avanzados mientras no se demuestren supervivencias a largo plazo similares a las obtenidas con el grupo que cumple criterios de Milán.

b. Criterios expandidos

Recientemente se ha propuesto ampliar los criterios de inclusión en lista de espera de los pacientes con CHC, siempre que no suponga un incremento considerable de la tasa de recidiva ni una disminución significativa de la supervivencia a largo plazo. Esta sugerencia se basa en que algunos pacientes en los que el análisis de la pieza de hepatectomía mostraba un CHC que excedía discretamente los criterios de Milán, presentaban una supervivencia y una tasa de recidiva similar a las de los pacientes trasplantados con tumores que cumplían estos criterios (supervivencia a los 5 años del 69-82% y recidiva del 20% en tumores con criterios expandidos frente al 79-80% y 15% en tumores con criterios de Milán)^{74,75}. Sin embargo, estos estudios incluyen un número bajo de sujetos con criterio expandido y están basados en análisis retrospectivos histopatológicos.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que la expansión de criterios aporta la ventaja de aumentar el número de pacientes con CHC que se beneficiaría del trasplante, con el inconveniente de incrementar el número de enfermos en lista de espera y dejar

de trasplantar a sujetos sin CHC que tendrían una supervivencia postrasplante excelente. El principal obstáculo de los criterios expandidos es la escasez de donantes de órganos y, a día de hoy, tanto la EASL como la AASLD recomiendan realizar el TH en pacientes con CHC que cumplen los criterios de Milán^{23,24,31}.

Criterios up-to-seven

Definidos en 2009 por el grupo de V. Mazzaferro y colaboradores como la suma del diámetro tumoral total (cm) o del tumor más grande y el número de tumores, con resultado igual o menor a 7⁷⁶. Estos criterios se han desarrollado en base al estudio de *Metroticket*, el cual muestra una correlación directa entre el tamaño del tumor y la presencia de invasión microvascular, y han demostrado una tasa de supervivencia a los 5 años del 71,2%, similar a los criterios de Milán.

Criterios de San Francisco

En 2001, la Universidad de California de San Francisco (UCSF) demostró una tasa de recidiva tumoral del 11,4% y una tasa de supervivencia a los 5 años comparable en pacientes con CHC en estadio UNOS-T1 y T2 (criterios de Milán) (72,4%) respecto a aquellos con estadio UNOS-T3 (74,1%) que cumplen unos criterios expandidos definidos por la presencia de un único tumor $\leq 6,5$ cm de diámetro o menos de 3 tumores con un tamaño máximo de 4,5 cm y con suma total del diámetro tumoral ≤ 8 cm⁷⁶. Estos criterios se basaron inicialmente en el estudio de la pieza de hepatectomía y, posteriormente, fueron validados en estudios basados en las pruebas de imagen antes del trasplante⁷⁷.

De todos los criterios expandidos que han sido propuestos, únicamente los de UCSF han sido validados prospectivamente y sus resultados confirmados por otros estudios retrospectivos³¹.

Criterios de Navarra

Definidos en 2007 en la Clínica Universitaria de Navarra como la presencia de un nódulo ≤ 6 cm o de 2-3 nódulos ≤ 5 cm

cada uno, con supervivencias a los 5 años del trasplante y recidivas similares a aquellos con criterios de Milán (73% frente al 78%, 8% frente al 8%)⁷⁸. Estos criterios expandidos no han sido validados externamente.

Criterios de Valencia

Definidos en 2008 por el grupo del Hospital Universitario La Fe de Valencia, como hasta 3 tumores ≤ 5 cm siempre que la suma total de los diámetros tumorales sea ≤ 10 cm⁷⁹. La supervivencia y recidiva a los 5 años de los pacientes trasplantados con CHC con estos criterios expandidos es del 69% y 28% frente al 62% y 12% de aquellos con criterios de Milán. Estos criterios tampoco han sido validados externamente.

Criterios de Seúl

Definidos en 2008 en el *Asan Medical Center* de Seúl (Corea) como la presencia de hasta 6 nódulos de tamaño ≤ 5 cm de diámetro, sin invasión macrovascular⁸⁰. La recidiva a los 3 años y la supervivencia a los 5 años de los pacientes trasplantados con CHC con estos criterios expandidos es del 76,3% y 9,1% frente al 76% y 13,6% de aquellos con criterios de Milán. Estos criterios tampoco han sido validados externamente.

En la Tabla 8 se exponen de forma resumida los criterios de selección del CHC para trasplante.

Criterios de Milán*	1 tumor ≤ 5 cm 2 o 3 tumores cada uno ≤ 3 cm
Criterios <i>Up to seven</i>*	Suma total del diámetro tumoral o del tumor más grande ≤ 7 cm
Criterios de San Francisco (UCSF)*	1 tumor ≤ 6.5 cm 2 o 3 tumores cada uno ≤ 4.5 cm Suma total del diámetro tumoral ≤ 8 cm
Criterios de Navarra*	1 tumor ≤ 6 cm 2 o 3 tumores cada uno ≤ 5 cm
Criterios de Valencia*	1 tumor ≤ 5 cm 2 o 3 tumores cada uno ≤ 5 cm Suma total del diámetro tumoral ≤ 10 cm
Criterios de Seúl*	Hasta 6 tumores con diámetro del tumor más grande ≤ 5 cm

* Ausencia de invasión macrovascular ni enfermedad extrahepática

Tabla 8. Criterios de Milán y criterios expandidos.

1.4.2.3. Sistema de priorización en lista de espera del carcinoma hepatocelular

La progresiva escasez de órganos disponibles para trasplante ha condicionado la necesidad de crear unos criterios de selección y de priorización en lista de espera para establecer de la forma más ecuánime posible el orden de preferencia para trasplante, dentro del grupo de pacientes con CHC que tienen la mayor probabilidad de supervivencia tras el TH.

En Estados Unidos, hasta el año 2002, la asignación de órganos se realizaba en función del tiempo en lista de espera de trasplante. Pero la constatación de que la mortalidad en lista de espera no se correlaciona con el tiempo en lista de espera sino con la gravedad de la enfermedad hepática, impulsó el desarrollo de un nuevo sistema de priorización. Posteriormente, la organización *United Network for Organ Sharing* (UNOS) desarrolló e implementó el *Model for End stage Liver Disease* (MELD) como un nuevo sistema de priorización en lista de espera, con el objetivo de predecir la mortalidad precoz de los pacientes con cirrosis hepática y clasificarlos según el riesgo de muerte mientras permanecen en lista⁸¹. Este modelo es un índice pronóstico de mortalidad objetivo, que estratifica eficazmente a los pacientes cirróticos según los niveles sanguíneos de creatinina, bilirrubina total y el cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR)⁸². La implementación del MELD como sistema de asignación de órganos ha disminuido la mortalidad en lista de espera sin afectar a la supervivencia postrasplante^{83,84}.

a. Evolución del modelo MELD

El índice pronóstico MELD se describió originalmente como un modelo para predecir la supervivencia de enfermos cirróticos que precisaban colocación de una derivación percutánea portosistémica intrahepática⁸⁵. Este modelo encontró 4 variables como factores pronósticos independientes de supervivencia: la bilirrubina y la creatinina sérica, el INR del tiempo de

protrombina y la etiología de la cirrosis.

Posteriormente, se validó el MELD como un buen predictor de supervivencia a 3 meses en pacientes cirróticos de cualquier etiología, independientemente del desarrollo de complicaciones como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática o hemorragia digestiva⁸⁶.

Antes de la implementación del MELD, ya se observó que el incremento del tiempo en lista de espera se asociaba a un aumento de pacientes que salían de lista de espera por progresión tumoral en los casos con CHC. Dado que la mayoría de los pacientes con CHC presentan una buena función hepática, el uso del MELD como sistema de priorización implica un importante riesgo de salida de lista de espera por progresión tumoral. Además, los pacientes con CHC no tienen la misma tasa de supervivencia tras el trasplante respecto a los pacientes con la misma puntuación MELD pero sin tumor⁸⁷. Por tanto, se valoró que a los pacientes con CHC se les debería considerar como una excepción a este modelo y precisaban de una puntuación adicional al valor del MELD, que únicamente consideraba la situación funcional de la cirrosis sin tener en cuenta la progresión tumoral, lo que permitiría su priorización en lista de espera.

En 2002, cuando se implementó el modelo MELD, la UNOS creó una clasificación pronóstica basada en los criterios de Milán⁸⁸. De esta forma, la UNOS asignó inicialmente de manera arbitraria un valor MELD de 24 para los pacientes con CHC que cumplían criterios de Milán T1 de la UNOS (un nódulo < 2 cm) con expectativas de muerte a 3 meses del 15%, y un MELD de 29 para los pacientes con tumores dentro de Milán T2 de la UNOS (2-3 nódulos \leq 3cm o un nódulo 2-5 cm) con una mortalidad esperada del 30% a 3 meses. Estas cifras de MELD “ponderado” se incrementaban automáticamente conforme aumentaba el tiempo en lista, con lo que se asumía un

incremento del riesgo de progresión tumoral. Además, cada 3 meses en lista de espera se les aumentaba un 10% el MELD⁸⁹.

Con la adopción de estas medidas se observó que el número de pacientes con CHC trasplantados se incrementó considerablemente y obligó a la UNOS a redefinir en varias ocasiones el baremo para evitar la priorización de un grupo de pacientes frente a otros en lista de espera⁹⁰. Actualmente, se recomienda asignar un MELD de 22 a los CHC estadio UNOS-T2 y ninguna puntuación adicional a los UNOS-T1, dado el bajo el riesgo de salida de lista de espera de estos últimos por progresión tumoral^{84,91}.

Pero, incluso con los cambios previamente descritos que reducen la priorización de los tumores estadio UNOS-T2 en lista de espera, los resultados de algunos estudios recientes sugieren que los pacientes con CHC todavía tiene una ventaja adicional en la lista de espera para trasplante respecto a aquellos sin CHC⁹²⁻⁹³. El objetivo de la mayoría de estudios sobre este tema se centra en identificar el grupo de pacientes con muy bajo riesgo de progresión en lista de espera que, por tanto, se beneficiarán del trasplante obteniendo buenos resultados de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, sin perjudicar al resto de pacientes en lista de espera. Algunos estudios sugieren que aquellos pacientes con un nódulo único de CHC ≤ 3 cm y con respuesta completa tras la primera sesión de tratamiento pretrasplante, tienen un riesgo muy bajo de progresión tumoral estando en lista de espera, por lo que no precisarían ser priorizados por el modelo MELD⁹⁴.

La principal dificultad para establecer un correcto sistema de priorización radica en definir a los pacientes con mayor riesgo de salida de lista de espera. Algunos estudios lo hacen en base a la presencia de CHC multinodulares, otros según la respuesta al tratamiento pretrasplante recibido o a los cambios en los niveles de AFP⁹⁵. Actualmente, los criterios morfológicos son los únicos

válidos a la hora de priorizar a los pacientes con CHC en lista de espera para trasplante³¹.

b. Resultados sobre el uso del modelo MELD

El análisis de la mortalidad en lista de espera de la UNOS del periodo comprendido entre un año antes y un año después de la implementación del sistema MELD en Estados Unidos, objetivó una disminución del 12% en la entrada de nuevos pacientes en lista de espera de trasplante y una disminución de la mortalidad de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático del 3,5%⁹⁶.

En Europa, también se han observado resultados similares tras la implementación del MELD con un descenso de salida de lista de espera por muerte o progresión tumoral del 14% al 5% entre 2004 y 2007⁸⁷.

El uso del MELD no se asocia a un empeoramiento de la supervivencia global postrasplante, aunque sí se ha descrito una mayor mortalidad entre los pacientes con MELD superior a 24⁹⁷.

c. Limitaciones del modelo MELD

A pesar de que el MELD es un índice pronóstico objetivo y repetible, no está exento de limitaciones. Por una parte, limitaciones técnicas por los propios métodos de laboratorio a la hora de determinar los valores de las variables. Por otro lado, las propias de los pacientes y su comorbilidad secundaria a la cirrosis hepática (ascitis, hiponatremia dilucional), cuya gravedad puede no verse reflejada en la puntuación utilizada y, por tanto, ciertos pacientes estarían puntuados por debajo de su gravedad real.

Otras situaciones clínicas en las que, al igual que el CHC, el MELD no refleja el pronóstico de la enfermedad son la peritonitis bacteriana espontánea y la encefalopatía hepática (marcadores pronósticos negativos en la cirrosis hepática), el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar, así

como algunas enfermedades metabólicas de depósito como la fibrosis quística y la polineuropatía amiloidótica familiar⁸³.

1.4.2.4. Papel del *downstaging* en el carcinoma hepatocelular

Uno de los objetivos de las terapias locorregionales (inyección de etanol, ablación mediante radiofrecuencia, quimioembolización transarterial y radioembolización) es disminuir el tamaño y el número de nódulos tumorales de CHC cuando inicialmente éstos no reúnen los criterios aceptados para el TH (*downstaging*). Para conseguir esta meta, no existe evidencia suficiente a la hora de recomendar un tipo de terapia locorregional sobre otras³¹.

Actualmente, existe controversia sobre cuál es el mejor método para evaluar el *downstaging*. Las recomendaciones de la EASL aceptadas a día de hoy, se basan exclusivamente en valorar morfológicamente el tumor viable (tamaño y número de nódulos) mediante TC o RM²³. Sin embargo, los niveles de AFP en sangre, antes y después del *downstaging*, aportan información adicional, aunque no existe acuerdo unánime en definir el valor de esa AFP que sirve de punto de corte³¹.

Tras el *downstaging* del CHC a los criterios aceptados para TH, se recomienda esperar un periodo de entre 3 y 6 meses antes de indicar el trasplante. La progresión tumoral mediante invasión vascular o diseminación extrahepática del CHC se considera un fracaso del *downstaging*.

Después de un exitoso *downstaging* se están evaluando los resultados del TH como tratamiento curativo del CHC^{39,31}, ya que, algunos estudios apuntan supervivencias a los 5 años similares a la de los CHC que cumplen criterios de Milán desde el momento del diagnóstico⁹⁸. Sin embargo, otros autores defienden que el *downstaging* solo proporciona un periodo de tiempo en el que se observa la verdadera naturaleza del CHC, transformando la disminución de salida de lista de espera pretrasplante en el aumento de recidiva tumoral postrasplante^{99,100}.

1.4.2.5. Manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular en lista de espera

El progresivo aumento del tiempo de permanencia en lista de espera para el trasplante, obliga a controlar estrechamente a los pacientes con CHC para asegurarse la ausencia de progresión tumoral. No hay una recomendación basada en la evidencia sobre cuál es el intervalo de tiempo más apropiado para el seguimiento de estos pacientes. La mayoría de los centros de referencia controlan a los pacientes con CHC que están en lista de espera para TH mediante pruebas de imagen (TC o RM dinámica) y niveles de AFP en sangre cada 3 meses.

La salida de lista de espera (*drop-out*), por progresión tumoral o por otras causas médicas derivadas de la cirrosis, es común en pacientes con CHC. Con el objetivo de disminuir el porcentaje de *drop-out* por progresión tumoral, se utilizan las terapias locorregionales. A día de hoy, el tratamiento locorregional como puente al TH se recomienda en los CHC con estadio UNOS-T2 (nódulos únicos de 2 a 5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm cada uno) en los que se prevé una permanencia en lista de espera de, al menos, 6 meses. Del mismo modo que en el punto anterior, no existe preferencia a la hora de recomendar un tipo de terapia locorregional sobre otras³¹.

Se ha demostrado que los pacientes con CHC que cumplen criterios de Milán tienen menos riesgo de *drop-out* por progresión de la enfermedad o por muerte que los pacientes con CHC que sobrepasan estos criterios⁹². Pero, a pesar de ello, la probabilidad de salir de lista de espera por progresión tumoral, si no se recibe tratamiento, es del 15-30%⁷². En cambio, el tratamiento pretrasplante conlleva un impacto favorable en la disminución de la tasa de salida de lista de espera que varía desde el 0% hasta el 21%^{93,101}.

1.4.2.6. Donante vivo en trasplante hepático por carcinoma hepatocelular

Con el objetivo de aumentar el número de donantes y disminuir el

riesgo de progresión tumoral durante el tiempo de espera, se ha considerado el desarrollo de programas de trasplante a partir de donante vivo⁹⁶. El TH de donante vivo ha mostrado resultados similares al trasplante cadavérico y los análisis de coste y eficacia han evidenciado su utilidad cuando la lista de espera supera los 7 meses^{102,103}. Pero, su aplicabilidad en la práctica clínica habitual es baja debido principalmente a la potencial morbimortalidad en el donante, el mayor número de complicaciones postoperatorias de origen biliar en el receptor y una posible mayor intensidad de recidiva de la infección por VHC^{104,105}.

Algunos autores han propuesto la expansión de los criterios de selección de los pacientes con CHC para TH de donante vivo teniendo en cuenta la disponibilidad no restringida de órganos y el tiempo mínimo de espera^{80,106}. Sin embargo, esta propuesta no debe considerarse como práctica clínica convencional hasta que se establezca su evidencia.

Actualmente, se recomienda indicar TH por CHC en el donante vivo si el tiempo de espera es lo suficientemente largo para considerar que puede haber riesgo de exclusión por progresión tumoral, siguiendo los mismos criterios de Milán que en el donante cadavérico³¹.

1.4.3. Comparación de resultados tras resección hepática y trasplante hepático

Tanto la resección hepática como el trasplante son tratamientos con intención curativa del CHC en estadios iniciales (BCLC 0 o BCLC A). La principal ventaja de la resección es que no depende del número de injertos hepáticos disponibles, pero requiere que el paciente cirrótico mantenga una función hepática preservada, con bilirrubina normal y gradiente de presión portal inferior a 10 mmHg. Además, el porcentaje de recidiva a los 5 años tras la resección quirúrgica de tumores únicos es mucho más elevada si la comparamos con la del TH (70% frente al 8-15% respectivamente)^{4,62}. Por

otro lado, la aplicabilidad del TH es limitada, dado que el número de candidatos excede el número de órganos disponibles y, por tanto, hay un tiempo de espera entre la indicación y el trasplante. Sin embargo, el TH se puede realizar en pacientes cirróticos con descompensación de su función hepática y aporta la gran ventaja de la baja tasa de recidiva tumoral¹⁰⁷.

La mortalidad peroperatoria tras la resección hepática de tumores únicos en pacientes cirróticos con buena función hepática y tras el TH de pacientes cirróticos con CHC con criterios de Milán, es del 2-3% en ambos grupos^{4,46}.

La supervivencia a los 5 años de pacientes cirróticos tras resección hepática de CHC únicos es del 66%, 54% y 37% respectivamente, en función del tamaño tumoral (≤ 2 cm, 2-5 cm y > 5 cm)⁴. Si la cirugía se realiza en CHC multinodular (1-3 nódulos), la supervivencia a los 5 años disminuye al 26%⁶¹. En cambio, la supervivencia a los 5 años de pacientes cirróticos trasplantados con CHC con criterios de Milán alcanza el 70%^{56,71,72}.

1.4.4. Tratamiento pretrasplante de los pacientes con carcinoma hepatocelular

El tratamiento pretrasplante de los pacientes con CHC en lista de espera para trasplante (terapia puente) puede tener dos objetivos. Uno de ellos es prevenir la progresión tumoral y evitar la salida de lista de espera (*drop-out*) en pacientes que cumplen criterios de trasplante. El otro objetivo consiste en disminuir el estadio de los CHC que están fuera de criterios de Milán y lograr que se ajusten a los criterios, para poder incluirlos en lista de espera para trasplante (*downstaging*)³¹.

Para conseguir el primer objetivo de impedir el *drop-out*, el tratamiento mediante terapias locorreionales está indicado en pacientes con CHC estadio UNOS-T2 (1 nódulo 2-5 cm o 2-3 nódulos ≤ 3 cm) en los que se prevea un tiempo de permanencia en lista de espera mayor de 6 meses, sobre todo en aquellos casos de tumores cerca de los 5 cm con niveles de AFP elevados, ya que disminuye el riesgo de progresión tumoral y de *drop-out*³¹. No existe evidencia que los pacientes con CHC estadio UNOS-T1 (un nódulo < 2 cm) se beneficien del tratamiento pretrasplante, dado que su tasa de progresión

estando en lista de espera es baja (2,1% a los 3 meses y 5,3% a los 6 meses)¹⁰⁸. Además, se debe tener en cuenta que la terapia locorregional supone un retraso en la realización del trasplante y conlleva posibles complicaciones inherentes a la técnica³¹. No hay ningún ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado que la aplicación de tratamientos locorregionales durante el tiempo de espera aumente la supervivencia. Sin embargo, diferentes estudios observacionales han mostrado que el tratamiento en lista mediante radiofrecuencia^{99,109} o quimioembolización¹¹⁰ disminuye la tasa de exclusión. Asimismo, el análisis coste-eficacia ha demostrado su utilidad cuando la lista de espera supera los 6 meses¹¹¹. En general, se recomienda tratar a los pacientes con CHC que permanecen en lista de espera para TH mediante ablación local con radiofrecuencia, y como segunda opción con quimioembolización transarterial, siempre que se prevea un tiempo de espera mayor de 6 meses⁴.

La utilización de terapias locorregionales para conseguir *downstaging* sigue siendo un tema controvertido hoy en día¹⁰⁰. Algunos estudios han mostrado que aquellos sujetos con CHC que exceden los criterios de Milán con respuesta objetiva tras la aplicación de un tratamiento locorregional presentan un buen pronóstico tras el TH (supervivencia global a 1 y 4 años tras TH en pacientes *downstaging* del 87,5% y 69,3%)^{110,112,113}. Esta recomendación está fundamentada en que la respuesta al tratamiento con disminución del estadio tumoral podría ser un marcador de menos agresividad neoplásica, por lo que permitiría seleccionar a aquellos sujetos con CHC que tendrían una evolución satisfactoria tras el TH^{47,94,114}. Sin embargo, estas series incluyen un número bajo de sujetos, la expansión aceptada no es uniforme, los tratamientos aplicados son heterogéneos y la definición del *downstaging* no es común. Estudios prospectivos de series cortas sugieren que los pacientes con CHC que no cumplen criterios de Milán y reciben tratamiento pretrasplante consiguiendo disminuir el estadio tumoral y entrar en criterios de Milán, tienen una supervivencia libre de enfermedad o SLE al año y los 3 años similar a aquellos casos que cumplen criterios de Milán desde el principio (80% y 71% en el grupo *downstaging* frente al 78% y 71% en el grupo con criterios de Milán)^{113,115}. En general, se recomienda indicar el

TH en aquellos pacientes con CHC en los que se ha conseguido *downstaging*, siempre que su supervivencia a los 5 años sea similar a aquellos pacientes con CHC con criterios de Milán sin necesidad de *downstaging*³¹.

Los tipos de tratamiento locorregional son:

a. Ablación local

La ablación local con radiofrecuencia (RF) y la inyección percutánea de etanol (IPE) son los tratamientos recomendados para los pacientes con CHC precoz (BCLC estadio 0-A) menor de 3 cm de diámetro o hasta 3 nódulos de menos de 3 cm cada uno, con función hepática conservada (Child A o B), que no son candidatos a cirugía^{4,23,26}.

Ambas técnicas de ablación local consiguen una respuesta completa en más del 90% de los casos, con buenos resultados a largo plazo. De entrada, se recomienda empezar con la RF, reservando la IPE para los casos en los que aquella no es técnicamente posible (10-15%)⁴.

Radiofrecuencia

La ablación con RF consiste en la aplicación percutánea de ondas de radiofrecuencia a través de una sonda, para crear un circuito de corriente alterna que ocasione la agitación de iones presentes en el tejido diana que rodea a los electrodos. El objetivo es alcanzar y mantener una temperatura de entre 50° y 100° centígrados en la totalidad del tejido. Provoca necrosis coagulativa del tumor y además origina un halo de necrosis peritumoral que elimina posibles microsatelitosis.

Está contraindicada en lesiones localizadas en contacto con grandes vasos por riesgo de trombosis, y en las lesiones en contacto con órganos vecinos (colon, riñón, vesícula biliar).

En comparación con la IPE, la RF consigue tasas de necrosis tumoral completa del 90-100%, en función del tamaño tumoral, pero con un mejor control local de la enfermedad y un menor porcentaje de recidiva a los 2 años (2-18% de la RF frente al 11-45% de la IPE)¹¹⁶.

Además, necesita menos sesiones que la IPE y es mejor tolerada por los pacientes.

La supervivencia a los 5 años tras RF es del 40-70%, obteniendo los mejores resultados en tumores < 2 cm de diámetro y función hepática conservada (Child A). Su principal inconveniente es una mayor tasa de complicaciones (4%) respecto a la IPE (2,7%)¹¹⁷.

Alcoholización

La IPE consiste en la infusión de alcohol absoluto por vía percutánea en el interior del tumor, induciendo una necrosis coagulativa del mismo al producir deshidratación celular, desnaturalización proteica y oclusión de los pequeños vasos tumorales.

Este tratamiento está indicado en los mismos tumores subsidiarios de RF pero de localización subcapsular o adyacente a órganos vecinos. Consigue tasas de necrosis tumoral completa de hasta el 90% en los CHC menores de 2 cm de diámetro, el 70% en los de 2 a 3 cm y el 50% en aquellos de 3 a 5 cm¹¹⁸.

Una de las limitaciones de esta técnica es que la difusión del etanol se ve bloqueada por los tractos fibrosos de la propia cirrosis hepática y/o la cápsula tumoral. Por este motivo, la IPE es menos efectiva en CHC mayores de 2 cm. La reciente introducción de agujas específicas con tres puntas retráctiles para la alcoholización percutánea, ha mejorado los resultados de la IPE, con porcentajes de respuesta completa de hasta el 90% en tumores menores de 4 cm¹¹⁹.

La supervivencia a 5 años de los pacientes cirróticos con CHC estadio 0-A y buena función hepática (Child A), tratados con IPE es del 47-53%. El principal inconveniente es la alta tasa de recidiva, alcanzando el 43% para lesiones mayores de 3 cm¹²⁰.

Hoy en día, se cuestiona si la RF puede competir con la resección hepática como primera opción terapéutica en los pacientes con CHC < 2 cm, estadio BCLC 0, dado que ambas técnicas consiguen una respuesta completa en el 90% de los casos¹²¹.

Estudios observacionales y análisis basados en la relación coste-beneficio muestran que, al tratar tumores del mismo tamaño, la ablación local con RF consigue tasas de necrosis completa algo más altas (12-55%)^{101,111} comparadas con la quimioembolización transarterial (22-29%)^{111,122}.

b. Quimioembolización

La quimioembolización transarterial (QETA) es el tratamiento de primera línea indicado en los pacientes con función hepática conservada (Child A-B) y asintomáticos (ECOG 0) con CHC multifocal irresecable con estadio BCLC B (intermedio), sin invasión vascular ni presencia de enfermedad extrahepática^{26,43,63}.

Quimioembolización convencional

Se basa en la inyección de agentes quimioterápicos (doxorrubicina o cisplatino) emulsionados con Lipiodol® (aceite de amapola con yodo) y mezclados con agentes embolígenos o gelatinas (Espongostan® o Gelfoam®, polivinil alcohol), administrados selectivamente en las pequeñas arterias que alimentan el tumor. Así, se obtienen concentraciones de la droga intratumoral más altas respecto a la terapia convencional endovenosa. La QETA provoca un fuerte efecto citotóxico e isquémico al bloquear la salida venosa con el Lipiodol® y bloquear la entrada arterial con Gelfoam® u otras partículas. Se recomienda realizar una quimioembolización supraselectiva para minimizar la isquemia del parénquima hepático adyacente no tumoral⁴.

Entre los inconvenientes de esta técnica destaca que la unión del quimioterápico con el Lipiodol® no es estable, por lo que en menos de 72 horas el quimioterápico deja de estar en contacto con el tumor, y la obstrucción que la droga produce en la arteria es heterogénea. Además, parte del agente quimioterápico pasa a la circulación sistémica produciendo toxicidad y efectos secundarios sistémicos en los pacientes⁴⁷.

Su principal contraindicación es la presencia de enfermedad extrahepática y la invasión vascular macroscópica, además de la descompensación hepática o la presencia de un estadio avanzado de la enfermedad (Child C)⁴⁸.

En el CHC, la QETA consigue respuestas parciales en el 62% de los casos y reduce de forma significativa la progresión tumoral y la invasión macrovascular¹²³. JM. Llovet y colaboradores fueron los primeros en mostrar los beneficios en la supervivencia de la QETA con doxorubicina (50-75 mg/m²) y Gelfoam®¹²².

La supervivencia media de los CHC en estadio intermedio sin tratamiento es de 16 meses, y con la quimioembolización llega hasta los 20 meses. Su eficacia ha sido avalada en la última revisión realizada por la Cochrane¹²⁴. En general, los tratamientos con QETA convencional se han caracterizado en todo su desarrollo en la heterogeneidad de protocolos de los diferentes grupos de trabajo, lo que ha hecho difícil la homogeneización de resultados.

Quimioembolización con liberación de microesferas

El desarrollo de las microesferas (*Drug-eluting-beads, DEB*) representa importantes mejoras respecto a la QETA convencional. Las DEB son partículas de hidrogel no reabsorbible, previamente cargadas con un agente quimioterápico (doxorubicina). Este tipo de QETA consiste en embolizar los vasos tumorales empleando microesferas capaces de incorporar en su interior al agente quimioterápico y liberarlo gradualmente durante una semana. Además, las DEB pasan muy lentamente al torrente sanguíneo, por lo que su efecto sistémico se reduce a pesar de inyectar altas dosis del quimioterápico intrarterialmente. De esta forma, se consigue una mayor concentración local de la droga con menores efectos sistémicos^{47,125}.

Estudios clínicos muestran que la QETA con DEB conlleva concentraciones de doxorubicina mayores dentro del tumor y menores a nivel sistémico, comparada con la QETA convencional¹²⁶.

Un estudio aleatorizado en fase II que compara la QETA convencional con la QETA con liberación de microesferas, describe una reducción significativa de la toxicidad hepática y de los efectos secundarios de la quimioterapia con el empleo de las microesferas, sin diferencias significativas en el efecto antitumoral (tasa de respuesta completa tras QETA con DEB del 27% frente al 22% tras QETA convencional)¹²³.

c. Radioembolización

Esta técnica consiste en la infusión a través de la arteria hepática de sustancias radioactivas, como el yodo-131 o microesferas de itrio-90. El tamaño de las microesferas empleadas para la radioembolización es de 20-35 micras, lo que permite alcanzar ramas arteriales peritumorales sin embolización de la macrovascularización hepática, por lo que se evitan los efectos secundarios derivados de la propia isquemia arterial en comparación con la QETA (síndrome postembolización). La hipervascularización arterial del CHC y la baja penetrancia de la radiación emitida por las microesferas consigue depositar altas dosis de radiación en el interior del tumor, minimizando la radiación en el hígado sano.

La buena tolerancia al tratamiento con radioembolización deriva de la ausencia de isquemia, lo que hace que sea una técnica adecuada en situaciones con el flujo portal comprometido (trombosis portal o derivación portosistémica intrahepática transyugular). La radioembolización se puede emplear con seguridad en presencia de trombosis portal por su mínimo efecto embolígeno, lo que supone una ventaja frente a la QETA en un subgrupo de pacientes¹²⁷.

La supervivencia media en pacientes con CHC en estadio intermedio tratados con radioembolización es de 17,2 meses y en aquellos con CHC en estadio avanzado de 12 meses^{127,128}.

Hoy en día, todavía no hay suficientes estudios con evidencia como para recomendar la radioembolización dentro del tratamiento estándar del CHC⁴.

Como tratamiento sistémico del CHC antes del trasplante destaca el **sorafenib**. Se trata de un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Frena el crecimiento tumoral y reduce la angiogénesis, ya que inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral del CHC y en sus vasos. Su uso para el tratamiento del CHC en Europa fue autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Octubre de 2007.

El sorafenib es el único fármaco que ha demostrado mejorar la supervivencia global de los pacientes con CHC avanzado⁴⁹, además de retrasar el tiempo de progresión del tumor. Sus principales efectos adversos son la diarrea (8-9%) y la reacción cutánea mano-pie (8-16%), sin que se hayan descrito casos de mortalidad secundaria a su toxicidad¹²⁹.

El tratamiento sistémico del CHC con sorafenib está indicado en dos situaciones. La primera, para los pacientes con tumores avanzados (estadio BCLC C) y función hepática conservada (clasificación Child A). La segunda, en los casos en los que el tumor progresa mientras se está tratando con terapias locorregionales^{4,26}.

No está indicado para los pacientes con estadio funcional Child B ó C, ni está demostrado su efecto como tratamiento adyuvante tras la resección hepática del CHC o tras la ablación local.

Actualmente, no existen tratamientos de segunda línea para los pacientes que no responden al sorafenib¹³⁰.

Estudios recientes muestran que el tratamiento sistémico con sorafenib ofrece beneficios cuando se emplea como terapia puente, sobre todo si el tiempo de permanencia en lista de espera es mayor de 6 meses¹³¹.

1.4.5. Evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento pretrasplante del carcinoma hepatocelular

Durante los últimos años se han desarrollado varios modelos para intentar evaluar de forma uniforme la respuesta tumoral a las terapias radiológicas locorregionales¹³², pero han ido surgiendo problemas a la hora de interpretar los resultados de forma objetiva.

En el año 2000, el Instituto Nacional de Cáncer publicó los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*¹³³, con el objetivo de unificar los criterios de evaluación de respuesta tumoral que existían hasta ese momento. Este modelo se basa en medir radiológicamente el tamaño del tumor viable, clasificando la respuesta en 4 categorías (Tabla 9).

RC = Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones.
RP = Respuesta Parcial	Descenso $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos.
EE = Enfermedad Estable	No respuesta parcial ni progresión.
PE = Progresión de Enfermedad	Aumento $\geq 20\%$ de la suma de los diámetros. Aparición de nuevas lesiones.

Tabla 9. Criterios RECIST¹³³.

Los criterios RECIST evalúan únicamente el tamaño unidimensional del tumor sin tener en cuenta la presencia o no de cambios necróticos intratumorales ni cambios en la viabilidad del tumor. Recientemente se ha demostrado que no permiten detectar todas las respuestas completas y subestiman las respuestas parciales¹³². Los criterios RECIST no son los adecuados para valorar la respuesta tumoral tras el tratamiento pretrasplante, ya que no tienen en cuenta el área de necrosis tumoral secundaria a la terapia locorregional¹³⁴.

Un grupo de expertos en CHC de la EASL²³ acordó en el año 2000 que la estimación de la reducción del volumen tumoral viable, definida como la visualización mediante técnicas de imagen dinámicas de áreas sin realce de contraste, se considerara el método óptimo para evaluar la respuesta del CHC al tratamiento pretrasplante^{4,23,125}.

Según los criterios RECIST y las recomendaciones de la EASL, la evaluación de la respuesta tumoral tras el tratamiento pretrasplante se clasifica en respuesta completa cuando se evidencia una necrosis tumoral completa (ausencia de áreas con realce de contraste), respuesta parcial cuando existe una necrosis parcial tumoral (descenso $> 30\%$ de áreas con realce de contraste), enfermedad en progresión (aumento $> 20\%$ en el tamaño de una o más lesiones o aparición de nuevas lesiones), y enfermedad estable (respuesta tumoral entre la progresión de la enfermedad y la respuesta parcial)²³.

El concepto de tumor viable propuesto por la EASL ha sido posteriormente respaldado por la AASLD y, junto con el *Journal of the National Cancer Institute* (JNCI) han elaborado una guía que incluye una modificación de la evaluación de la respuesta tumoral basada en los criterios RECIST con el objetivo de actualizar el concepto de tumor viable propuesto previamente²³. Son los llamados criterios RECIST modificados¹³⁵ (mRECIST), que evalúan la respuesta al tratamiento pretrasplante clasificándola en 4 categorías (Tabla 10).

	EASL (2000)	RECIST (2000)	mRECIST (2010)
Respuesta Completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones.	Desaparición de todas las lesiones.	Ausencia de áreas con realce de contraste arterial.
Respuesta Parcial (RP)	Descenso > 50% de la suma de las áreas de hipercaptación	Descenso \geq 30% de la suma de los diámetros máximos.	Descenso \geq 30% de áreas con realce de contraste arterial en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables.
Enfermedad Estable (EE)	No respuesta parcial ni progresión.	No respuesta parcial ni progresión.	No respuesta parcial ni progresión.
Progresión de Enfermedad (PE)	Aumento \geq 25% de la suma de las áreas de hipercaptación. Aparición de nuevas lesiones.	Aumento \geq 20% de la suma de los diámetros. Aparición de nuevas lesiones.	Aumento \geq 20% de áreas con realce de contraste arterial en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables. Aparición de nuevas lesiones.

Tabla 10. Evaluación radiológica de la respuesta tumoral tras el tratamiento pretrasplante del carcinoma hepatocelular .

Es importante destacar que únicamente se seleccionan como lesiones “diana” para ser evaluadas por los criterios mRECIST, aquellas bien delimitadas y con realce arterial. Hoy en día, estos criterios todavía no están validados para su uso en el manejo clínico del CHC, pero sí que proporcionan un método fiable para la valoración de la respuesta tumoral en ensayos clínicos sobre CHC^{114,135}.

La EASL-ORTC⁴ recomienda evaluar la respuesta mediante pruebas de imagen dinámicas con contraste (TC o RM) tras 1-3 meses de la sesión de tratamiento locorregional, para establecer la necesidad de seguir con el tratamiento, así como un periodo mínimo de observación de 3 meses entre el *downstaging* y el TH. Cuando se emplea Lipiodol® junto con la quimioembolización, el seguimiento es preferible realizarlo con RM, ya que el depósito denso de Lipiodol® interfiere en la descripción de las imágenes

por TC¹⁴. Para lesiones atípicas no hipervasculares se deberán aplicar los criterios RECIST convencionales⁴².

La interpretación de las imágenes tras las terapias locorregionales es de gran dificultad, ya que alteraciones vasculares o inflamatorias pueden confundir a la hora de evaluar la respuesta tumoral tras el tratamiento pretrasplante, por lo que es primordial que las imágenes sean evaluadas por radiólogos con experiencia y emplear siempre la misma técnica de imagen para que los resultados sean comparables³¹.

1.5. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

La mayoría de los estudios evalúan el tamaño tumoral y el número de nódulos como los principales marcadores de agresividad y riesgo de recidiva del CHC. Pero, actualmente, se están describiendo otros parámetros sobre la biología molecular del CHC que influyen en su pronóstico tras el trasplante¹³⁶.

1.5.1. Criterios morfológicos

La presencia de un nódulo único de CHC ≤ 5 cm o entre 2-3 nódulos ≤ 3 cm sin invasión macrovascular (criterios de Milán), son las principales características morfológicas del CHC consideradas como factor de buen pronóstico tras el trasplante⁷⁰, con supervivencia global (SG) a los 5 años del 70% similares a los pacientes trasplantados sin CHC³¹.

El tamaño tumoral está directamente relacionado con la presencia de invasión microvascular y el pronóstico del CHC. Es poco probable que los tumores < 3 cm se asocien a invasión microvascular, por lo que tienen un riesgo menor de recidiva y mayor SG³¹.

1.5.2. Estadificación TNM

Los pacientes trasplantados con CHC con estadificación TNM III-IV tienen un riesgo de muerte 1,5 veces mayor que aquellos trasplantados con estadio I-II¹³⁷.

1.5.3. Criterios anatomopatológicos

a. Grado de diferenciación tumoral

Se definen 4 grados de diferenciación tumoral, que presentan relación directa con la supervivencia del CHC tras el trasplante^{136,138} (Tabla 11).

Además, los tumores pobremente diferenciados se relacionan con la presencia de invasión microvascular, que es un factor independiente de mal pronóstico¹³⁷.

Algunos autores, como U. Cillo y colaboradores, han publicado estudios en los que demuestran que los pacientes con biopsia pretrasplante de CHC bien y moderadamente diferenciados tienen

supervivencias a los 5 años del 75%, con independencia del tamaño y número de nódulos tumorales⁷⁵. Sin embargo, otros trabajos demuestran que existe poca correlación entre el grado de diferenciación tumoral observado en la biopsia preoperatoria y el obtenido en el estudio histológico de la pieza de hepatectomía¹³⁹.

La heterogeneidad histológica del CHC conlleva que una biopsia pueda ser tomada de áreas moderadamente o bien diferenciadas, dejando otras zonas de tumor pobremente diferenciado. Por lo que, en la práctica clínica, es difícil realizar estudios prospectivos aleatorizados con series largas de pacientes con estudio histológico del CHC antes del trasplante¹⁴⁰.

Grado de diferenciación	Definición	Supervivencia del CHC a los 5 años
Bien diferenciado	G1	97 %
Moderadamente diferenciado	G2	67 %
Pobremente diferenciado	G3	
Indiferenciado	G4	44 %

Tabla 11. Grados de diferenciación tumoral y supervivencia global del carcinoma hepatocelular .

b. Invasión vascular

Existen dos tipos de invasión vascular tumoral. La invasión macrovascular es la presencia fácilmente reconocible por pruebas de imagen radiológica de infiltración tumoral en grandes y medianos vasos. En cambio, la invasión microvascular es la presencia de células tumorales en los pequeños vasos, visible únicamente en el estudio histológico.

La presencia invasión microvascular es un factor de riesgo independiente de recurrencia y mal pronóstico del CHC tras el trasplante⁷⁶. Varios estudios demuestran que la invasión microvascular es más frecuente en tumores mayores de 3 cm, en CHC pobremente diferenciados o indiferenciados y cuando existen múltiples nódulos tumorales (> 3 nódulos)¹⁴¹⁻¹⁴³.

Hoy en día, no es posible detectar la invasión microvascular preoperatoriamente mediante pruebas de imagen convencionales ni tampoco existe un biomarcador específico para predecir su existencia³¹.

Algunas publicaciones recientes sugieren que el aumento de captación metabólica del radiofármaco 18-fludesoxiglucosa (18-FDG) detectado en la tomografía por emisión de positrones (PET) es un factor preoperatorio predictivo de invasión microvascular y de recurrencia tumoral tras el trasplante en los pacientes con CHC¹⁴³⁻¹⁴⁶.

c. Delimitación

Se define como cápsula tumoral la presencia de una estructura fibrosa que rodea el nódulo tumoral limitándolo del parénquima hepático no tumoral. Su presencia se relaciona con una baja incidencia de recidiva tumoral (SLE a los 3 años del 76% en tumores delimitados frente al 9% en no delimitados, $p < 0,005$), debido a su relación con la ausencia de invasión local venosa e invasión directa de parénquima hepático peritumoral^{147,148}. Paradójicamente, en otros estudios como el publicado por J. Fuster y colaboradores, la delimitación tumoral no influye de forma significativa en la SLE del CHC, pero sí se ha relacionado con la ausencia de satelitosis, siendo ésta considerada como factor de buen pronóstico¹⁴⁹.

d. Satelitosis

Las lesiones satélite se definen como la presencia alrededor del nódulo principal de nódulos tumorales, localizadas a < 2 cm del tumor primario y de tamaño inferior a la mitad del nódulo principal. Su presencia es la consecuencia de la diseminación del tumor al invadir la porta, por lo que es un factor de mal pronóstico relacionado con bajas tasas de SG (supervivencia a los 3 años del 50% en tumores con satelitosis frente al 79% en ausencia de satelitosis, $p = 0,002$) y altas tasas de recidiva tumoral (SLE a los 3 años del 77% en tumores con ausencia de satelitosis frente al 36% en tumores con satelitosis, $p = 0,006$)¹⁴⁹.

1.5.4. Valor de la alfafetoproteína

La AFP es un marcador sérico empleado comúnmente en el algoritmo diagnóstico del CHC^{23,24,26}. Actualmente, está ganando importancia su papel como factor pronóstico independiente de recurrencia tumoral, ya que son múltiples los estudios que han demostrado cómo los niveles preoperatorios de AFP en sangre se relacionan directamente con la SG y con la SLE del CHC tras el trasplante^{84,97,150}.

Algunos autores consideran los valores de AFP como criterio de selección de los pacientes con CHC candidatos a trasplante, ya que han observado que niveles de AFP por encima de 400 ng/ml tras el tratamiento pretrasplante se relacionan con una tasa de supervivencia a los 3 años menor del 50%^{151,152}. Concretamente, en el trabajo publicado por B. Hameed y colaboradores utilizan como criterio de selección para TH valores de AFP preoperatoria por encima de 1000 ng/ml, excluyendo del trasplante al 5% de los candidatos y consiguiendo una reducción de la tasa de recidiva tumoral del 20%. Estos mismos autores también han relacionado los niveles de AFP preoperatoria con la presencia de invasión microvascular en la pieza de hepatectomía, de forma que pacientes con AFP antes del trasplante > 1000 ng/ml tienen un CHC con riesgo de presentar invasión microvascular 6,8 veces superior a aquellos con niveles inferiores de AFP ($p=0,006$. IC95% 1,6-19,1)¹⁵³.

Hoy en día, se acepta que la concentración de AFP en sangre aporta información sobre el pronóstico de los pacientes con CHC trasplantados, pero no hay acuerdo sobre el punto de corte a considerar como referencia, variando entre 200 y 1000 ng/ml³¹. Está demostrado que los niveles absolutos de AFP preoperatoria y su variación mientras el paciente permanece en lista de espera para trasplante, tanto en los tratados como en los no tratados, son un factor predictivo independiente de supervivencia post-trasplante^{154,155}. También se ha relacionado el incremento progresivo del valor de la AFP, independientemente de su valor absoluto, con la supervivencia. Así, E. Vibert y colaboradores demostraron que los pacientes con CHC en los que la AFP aumenta más de 15ng/ml cada mes estando en lista de espera, tienen peor supervivencia tras el trasplante respecto a aquellos cuyos niveles de AFP no

se modifican sustancialmente (SG a los 5 años del 54% frente al 77% y SLE a los 5 años del 47% frente al 74%)⁹⁵.

1.5.5. Respuesta tumoral al tratamiento pretrasplante

La respuesta al tratamiento locorregional antes del TH se ha relacionado desde hace varios años, no solo con el efecto que produce en las características radiológicas de las lesiones tumorales, sino con el impacto en la tasa de recidiva del CHC tras el trasplante^{110,115,156}.

La forma de evaluar esta respuesta tumoral ha sido un tema de controversia en los últimos años. La descripción de los nódulos tumorales mediante tamaño y número (clasificación según criterios de Milán) basándose en las imágenes radiológicas, tiene las limitaciones técnicas propias de las pruebas de imagen a la hora de describir lesiones inferiores a 1 cm de tamaño, además de no considerar las características biológicas propias del CHC. Algunos autores, como G. Otto y colaboradores, afirman que la respuesta al tratamiento pretrasplante es un criterio dinámico fiable, fácilmente identificable en la práctica clínica y que refleja mejor la biología tumoral así como su agresividad¹⁵⁷.

Las publicaciones actuales sugieren que la respuesta al tratamiento pretrasplante debería ser incorporada como criterio de selección de pacientes con CHC para TH, dada su correlación con la tasa de recidiva y supervivencia del CHC¹¹². El estudio prospectivo realizado por G. Millonig y colaboradores muestra que la respuesta a la QETA antes del trasplante se correlaciona con altas tasas de SG entre los pacientes con CHC que cumple criterios de Milán (pacientes con RC o RP tiene una SG a los 5 años del 85,1% y 63,9% respectivamente, frente al 51,4% de los pacientes con EE)¹⁵⁶. Algunos autores también han demostrado estos resultados entre los pacientes con CHC que exceden los criterios de Milán, pero son estudios retrospectivos y con series cortas de pacientes. Así, I. Bargellini y colaboradores exponen que la RC según los criterios RECIST al tratamiento pretrasplante también se vincula con un buen pronóstico tras el TH (SG a los 5 años del 94,4% en pacientes con RC, del 45,4% en RP y del 50% en EE, $p=0,003$)¹⁵⁸. Del mismo modo,

varios centros publican estudios en los que se confirma el beneficio que proporciona la respuesta al tratamiento pretrasplante respecto a la SLE. En una serie de 147 pacientes con CHC tratados antes del TH, la SLE a los 3 años de aquellos con RC o RP fue superior respecto a aquellos con EE (13% frente al 2%, $p=0,04$)¹⁵⁹. Otro estudio publicado por A. Cucchetti y colaboradores, que incluye 315 pacientes, también expone similares resultados (incidencia de recidiva del 19,4% si RP o EE frente al 5,5% si RC, $p=0,017$)¹⁶⁰.

La terapia locorregional pretrasplante genera un porcentaje de necrosis en el nódulo tumoral tratado y, éste, se correlaciona con la SLE del CHC. Se ha observado que pacientes con necrosis tumoral extensa ($> 90\%$) tras el tratamiento tienen una tasa de recurrencia menor que aquellos con menos necrosis (7,7 % frente al 32,8%, $p=0,001$)^{161,162}.

Aunque no se pueden establecer conclusiones sólidas debido a la ausencia de estudios prospectivos comparativos, la respuesta tumoral al tratamiento pretrasplante se considera, por tanto, como un buen marcador pronóstico del CHC¹⁶³.

1.5.6. Factores genéticos y de biología molecular

Hoy en día, se está investigando en la detección de la expresión de determinados genes con el objetivo de definir patrones pronósticos de recidiva del CHC tras el trasplante, pero estos estudios están en fases iniciales y la metodología todavía dista mucho de poder ser aplicada de forma generalizada en la práctica clínica habitual.

M. Schwartz y colaboradores publican que el desequilibrio alélico en el oncogén tumoral se relaciona significativamente con una mayor recidiva del CHC (75% frente al 5% respectivamente)¹⁶⁴.

Se ha relacionado la sobreexpresión del gen p53 en el tejido tumoral con mayor incidencia de invasión microvascular y, por tanto, mayor incidencia de recidiva del CHC¹⁶⁵.

Y. Chao y colaboradores publican que los niveles preoperatorios de factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*,

VEGF) se asocian con la recidiva (riesgo relativo o RR 2,35; IC95% 1,26-4,39; $p=0,007$) y con la SG (RR 3,44; IC95% 1,81-6,57; $p<0,001$) del CHC¹⁶⁶.

Otro factor que se ha relacionado con la evolución a largo plazo del CHC es el nivel de IL-10 preoperatorio, que se encuentra elevado en pacientes con CHC respecto a la población normal y es factor pronóstico de recidiva tumoral (SLE al año del 48% en pacientes con IL-10 > 12 pg/mL frente al 62% de aquellos con IL-10 > 12 pg/mL, $p=0,007$)¹⁶⁷.

La expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de gamma-glutamil transpeptidasa, tanto en el tejido tumoral como en el tejido normal, también se ha relacionado con una peor supervivencia libre de enfermedad del CHC tras la cirugía respecto a aquellos pacientes que no expresan dicho gen (63,6% frente al 14,3%)¹⁶⁸.

En otro estudio se ha demostrado que la presencia de concentraciones elevadas de colágeno tipo IV 7s (> 8 ng/ml) se asocia con una mayor incidencia de recidiva tumoral¹⁶⁹.

1.5.7. Serología del receptor

La serología del receptor es un predictor pronóstico independiente tras el trasplante por CHC. Varios estudios sugieren que los pacientes con CHC y serología positiva para VHC tienen un pronóstico peor que aquellos casos no infectados por este virus (SLE en pacientes VHC positivo del 59% frente al 77% en VHC negativo) debido a la alta tasa de recidiva de hepatitis C en pacientes trasplantados y el rápido desarrollo de cirrosis en el nuevo hígado respecto a los pacientes inmunocompetentes (30% a los 5 años del TH)^{170,171}.

1.6 RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

La principal preocupación tras el TH es el riesgo de recidiva del CHC, que ocurre en el 8-20% de los pacientes trasplantados¹⁷² y sigue siendo el principal predictor negativo de supervivencia tras el trasplante. La recidiva del CHC suele ocurrir durante los primeros dos años tras el trasplante, y se asocia con una mediana de supervivencia de menos de un año (rango intercuartílico o RIC 7-18 meses) desde el momento de su diagnóstico¹⁷³.

La realización de pruebas de imagen y el análisis de niveles de AFP en sangre después del trasplante permite una detección precoz de la recidiva tumoral, con la posibilidad de tratamiento hasta en un tercio de los casos¹⁷⁴. En el seguimiento de los pacientes trasplantados por CHC, se recomienda la realización de una prueba de imagen dinámica con contraste (TC o RM) y la determinación de AFP en sangre cada 6-12 meses⁸⁰.

Existe controversia acerca del tipo de inmunosupresión a administrar en los pacientes con CHC que han sido trasplantados, ya que algunos fármacos inmunosupresores se han asociado con propiedades oncogénicas en modelos experimentales por lo que se debe valorar cuidadosamente el riesgo de rechazo frente al de recidiva tumoral. Actualmente, todavía no disponemos de ensayos clínicos controlados que hayan mostrado que la inmunosupresión reduzca el riesgo de recidiva del CHC tras el TH.

Un tipo de inmunosupresores, los llamados inhibidores mTOR (sirolimus, everolimus), tienen una particular importancia en el manejo post-trasplante de los pacientes con CHC, desde que estudios experimentales han mostrado que esta droga añade a sus efectos inmunosupresores, propiedades antineoplásicas¹⁷⁵. Algunos ensayos sugieren que los inhibidores mTOR se asocian a menores tasas de recidiva tumoral (probabilidad de recidiva al año del 9% frente al 24%, $p < 0,001$) y una mayor supervivencia tras el TH (SG a los 5 años del 80% frente al 59%, $p = 0,001$)¹⁷⁶⁻¹⁷⁷. Así, los resultados recientemente comunicados y pendientes de publicación del estudio SILVER demuestra cómo los pacientes tratados con inhibidores mTOR tienen una SG significativamente superior respecto a aquellos tratados con otros inmunosupresores (SG a los 5 años del 79,4% frente al 70,3%, $p = 0,048$, HR 0,70, IC95% 0,49-1,00). En este estudio, solo se benefician del tratamiento en monoterapia

con mTOR aquellos casos con CHC con criterios de Milán histológicos, sin objetivar mejores supervivencias en aquellos con tumores extra-Milán¹⁷⁸. Pero estos resultados no han sido confirmados en ensayos clínicos controlados, por lo que, a día de hoy, no hay suficiente evidencia para establecer una recomendación respecto al tipo de inmunosupresión empleada para disminuir la incidencia de recidiva del CHC o influir en su pronóstico⁸⁰.

Se ha demostrado que la presencia del antígeno HAb18G/CD 147 en el tejido tumoral se correlaciona con una mayor capacidad de invasión vascular y producción de metástasis. La presencia de este antígeno constituye un factor predictivo independiente de mal pronóstico tras el TH. Estudios preliminares indican que la administración de radioinmunoterapia mediante anticuerpos monoclonales marcados con yodo-131 contra este antígeno (Licartin), inhibe el crecimiento tumoral y la capacidad del tumor de diseminación a distancia, proporcionando un efecto positivo en la prevención de la recidiva tumoral y en la supervivencia del CHC¹⁷⁹.

Basados en la escasa evidencia publicada hasta este momento, no se justifica el uso de terapia antitumoral adyuvante de rutina después del trasplante del CHC fuera de ensayos clínicos controlados⁸⁰.

Existe debate sobre el tratamiento de la recidiva del CHC después del trasplante. Muchas de las recidivas se deben a la diseminación sistémica tumoral, por lo que el retrasplante hepático no está justificado. Otro escenario distinto es la aparición tardía de un CHC *de novo* asociado generalmente a la recidiva de la hepatitis C y a la fibrosis hepática progresiva, en cuyo caso podría estar justificado el retrasplante, aunque los datos para apoyar esta opción terapéutica son muy limitados¹⁸⁰. Actualmente, se recomienda tratar mediante cirugía la recidiva del CHC tras trasplante, si éste es resecable, o mediante terapias locorregionales o sistémicas (incluyendo sorafenib) si éste no es resecable.

La terapia locorregional, que incluye resección hepática, RF o QETA, se utiliza como tratamiento de la recidiva del CHC en pacientes seleccionados con enfermedad limitada¹⁸¹. El sorafenib también se utiliza como tratamiento sistémico, cuando la recidiva del CHC es irresecable o no es posible aplicar terapias locorregionales¹⁸². No se recomienda el retrasplante hepático como tratamiento de la recidiva del CHC⁸⁰.

1.7 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- El tratamiento locorregional preoperatorio de los pacientes con CHC con criterios de Milán incluidos en lista de espera está justificado dado que disminuye el porcentaje de pacientes que salen de lista por progresión tumoral y se recomienda cuando el tiempo estimado de permanencia en lista de espera supere los 6 meses¹⁶⁰ (*evidencia 2D; recomendación 2B*)⁴. Sin embargo, se desconoce el beneficio de estas terapias en términos de supervivencia tras el trasplante (*recomendación B*). A día de hoy, no disponemos de estudios controlados aleatorizados que demuestren con suficiente evidencia la influencia del tratamiento pretrasplante sobre la SG y recidiva de los pacientes cirróticos con CHC trasplantados³¹.
- No se recomienda el *downstaging* para los CHC que exceden los criterios de Milán (*evidencia 2D; recomendación 2C*)⁴. Sin embargo, algunos autores han demostrado que aquellos pacientes con CHC extra-Milán con respuesta objetiva tras la aplicación de un tratamiento locorregional (*downstaging*) presentan un pronóstico similar tras el TH comparado con los pacientes con criterios de Milán de entrada^{110,111}, basándose en que el proceso de *downstaging* permite seleccionar aquellos CHC que responden a los tratamientos pretrasplante y, por tanto, tienen una biología tumoral más favorable de cara al pronóstico post-trasplante^{113,115}.
- Hoy en día, las pruebas de imagen radiológicas pueden subestimar o sobreestimar la estadificación del CHC cuando se comparan con los hallazgos anatomopatológicos de la pieza de hepatectomía³¹. Es importante conocer preoperatoriamente los posibles factores de discordancia entre los datos reflejados por la descripción radiológica tumoral y aquellos observados en el estudio histológico, para que el error en la predicción del pronóstico de un paciente con CHC que va a ser trasplantado sea el menor posible.
- Es bien conocida la existencia de diversos factores anatomopatológicos (invasión vascular, delimitación, satelitosis, necrosis, estadio tumoral) que influyen en el pronóstico del CHC. Sin embargo, hay otros factores predictores de recidiva tumoral relacionados con la biología del tumor que están ganando interés hoy en día. Uno de ellos es la respuesta a las terapias locorregionales pretrasplante¹⁶³.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento locorregional realizado a los pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular antes del trasplante hepático, aumenta la supervivencia libre de enfermedad tras el trasplante.

2.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular sometidos a trasplante hepático, en función del tratamiento locorregional realizado antes del trasplante.

2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 2.3.1. Evaluar la respuesta radiológica de las terapias locorregionales administradas antes del trasplante.
- 2.3.2. Describir la morbilidad secundaria al tratamiento pretrasplante.
- 2.3.3. Comparar los hallazgos anatomopatológicos del grupo de pacientes tratados antes del trasplante frente a los no tratados.
- 2.3.4. Precisar la exactitud de las pruebas de imagen pretrasplante para estadificar el CHC analizando la correlación de los hallazgos radiológicos con los anatomopatológicos.
- 2.3.5. Definir la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad del grupo de pacientes que inicialmente no reunían los criterios aceptados para el trasplante y, tras el tratamiento pretrasplante, pasaron a cumplir criterios de Milán (*downstaging*).
- 2.3.6. Identificar los factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes trasplantados con diagnóstico de carcinoma hepatocelular.
- 2.3.7. Obtener un índice pronóstico a partir de los factores de riesgo de recidiva tumoral.

3. Material y métodos

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio clínico analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo de la cohorte de pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia en el periodo comprendido entre Enero de 2002 y Diciembre de 2011, en el que el estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de CHC.

3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

En el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia se realizaron 1068 trasplantes hepáticos ortotópicos durante un periodo de 10 años (Enero de 2002 - Diciembre de 2011).

Los criterios de selección de la población a estudio fueron los siguientes:

3.2.1. Criterios de inclusión

- a. Pacientes sometidos a TH con cirrosis hepática y diagnóstico preoperatorio radiológico de CHC, confirmado posteriormente en la pieza de hepatectomía.
- b. Pacientes sometidos a TH con cirrosis hepática y diagnóstico preoperatorio radiológico de CHC, con diagnóstico patológico de hepatocolangiocarcinoma confirmado en la pieza de hepatectomía.
- c. Pacientes sometidos a TH con cirrosis hepática sin diagnóstico preoperatorio de CHC, en los que se ha confirmado su presencia posteriormente en la pieza de hepatectomía (CHC incidental).

3.2.2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes sometidos a TH con cirrosis hepática y diagnóstico preoperatorio radiológico de CHC, no confirmado en la pieza de hepatectomía y, por tanto, falsos positivos para CHC.

Del total de pacientes, 733 (68,6%) se trasplantaron con diagnóstico preoperatorio y confirmado en el estudio anatomopatológico de cirrosis hepática no tumoral y 335 (31,4%) por cirrosis hepática con CHC anatomopatológico.

Aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos, obtuvimos una muestra de estudio de 335 pacientes trasplantados por cirrosis hepática con CHC anatomopatológico, repartidos en dos grupos:

- **Grupo NEOAD:** pacientes sometidos a TH que han recibido tratamiento locorregional pretrasplante estando en lista de espera (n = 196).
- **Grupo NO-NEOAD:** pacientes sometidos a TH que no han recibido ningún tratamiento locorregional pretrasplante estando en lista de espera (n = 139).

3.3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PRETRASPLANTE

En aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica que fueron seguidos periódicamente en la consulta, el diagnóstico de CHC se sospechó ante la aparición de un nódulo en la ecografía abdominal rutinaria y la elevación de los niveles de AFP.

A todos los pacientes estudiados para trasplante, independientemente de su etiología de base, se les realizó pruebas de imagen (ecografía, RM y TC) bien en su centro de origen o en el propio Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia antes de ser incluidos en lista de espera para TH.

Los pacientes entraron en un protocolo donde se realiza un estudio de laboratorio completo (hemograma, bioquímica que incluye la determinación de AFP, hemostasia, metabolismo del hierro, serología de hepatitis A, C y B, serología del citomegalovirus, virus herpes simple, virus herpes zoster, virus Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana y toxoplasma, auto-anticuerpos, alfa-1-antitripsina y ceruloplasmina), estudio cardiológico (ecocardiografía, electrocardiograma) y neumológico (pruebas funcionales respiratorias, gasometría y radiografía de tórax), valoración psiquiátrica y exploraciones complementarias (gastroscopia y TC cerebral).

En los pacientes con diagnóstico de CHC por pruebas de imagen, el estudio pretrasplante se amplió con la realización de una TC torácica de extensión.

La determinación de AFP se realizó en el momento del diagnóstico y se repitió periódicamente y antes del TH, tanto en el *grupo NEOAD* como en el *grupo NO-NEOAD*.

Todos los pacientes con indicación de trasplante fueron revisados en un comité multidisciplinar, integrado por cirujanos, hepatólogos, radiólogos, anestesiólogos y trabajadores sociales, para decidir su inclusión en lista de espera. Las pruebas radiológicas realizadas en otros centros hospitalarios distintos al Hospital Universitario y Politécnico La Fe también fueron revisadas por los radiólogos integrantes del equipo y, por tanto, con especial dedicación a esta patología. Los pacientes con el diagnóstico radiológico de CHC se incluyeron en lista de espera cuando no había indicación de resección quirúrgica y, además, cumplían los criterios de Valencia (Tabla 8).

Todos los pacientes con diagnóstico de CHC se presentaron en un comité semanal de tumores, integrado por cirujanos, hepatólogos, radiólogos con especial dedicación al diagnóstico y radiólogos intervencionistas, para decidir la pertinencia de la indicación de tratamiento radiológico locorregional pretrasplante y, en su caso, el más adecuado para cada paciente.

La realización de biopsia del nódulo hepático se indicó únicamente en caso de existir dudas diagnósticas tras la realización de 2 pruebas de imagen dinámicas, siguiendo el sistema de clasificación diagnóstico-terapéutico BCLC.

En la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia se emplea actualmente el sistema MELD para priorizar a los pacientes en lista de espera para TH. Este modelo se implantó de manera definitiva a partir del año 2007, incluyendo la excepción al MELD por CHC que concede puntuación suplementaria para dar prioridad a los pacientes con CHC según su estadio, de forma que los tumores múltiples o mayores de 2 cm (T2-UNOS) entran en lista de espera con una puntuación MELD de 16 y suman un punto cada mes que permanecen en lista (CHC priorizado); por el contrario, los nódulos únicos con un diámetro inferior a los 2 cm (T1-UNOS) se incluyen con el valor del MELD funcional y suman un punto cada mes que permanecen en lista de espera a partir del 6º mes de inclusión en lista (CHC no priorizado). Si el MELD funcional de estos pacientes es superior, prevalece el MELD funcional.

Los casos de CHC que permanecieron en lista de espera entre 2002 y 2006 se priorizaron basándose en el tiempo de permanencia en lista de espera y en la función del hígado a trasplantar, siguiendo el sistema Child-Pugh.

3.3.1. Indicación de terapias locorregionales pretrasplante

El tratamiento local del CHC antes del TH se realiza en todos los tumores, siempre y cuando el paciente tenga una función hepática conservada (Child A o B).

En líneas generales, se tratan los pacientes que, cumpliendo criterios de Milán o de Valencia (Tabla 8), se prevé una permanencia en lista de espera de TH mayor de 6 meses, con la finalidad de evitar su progresión mientras permanecen en lista (*drop-out*), y aquellos CHC que estando fuera de

criterios de Milán se pretende disminuir su estadio para poder establecer la indicación de trasplante (*downstaging*).

3.3.2. Protocolo y tipos de terapias

Los pacientes con CHC que tienen indicación de tratamiento pretrasplante ingresan en el hospital el día previo a la realización del procedimiento para extracción de analítica sanguínea con control del estado de coagulación y del nivel de plaquetas, junto con realización de pruebas cruzadas de sangre en caso de precisar transfusión. El procedimiento se realiza por el radiólogo en la sala de radiología intervencionista, con sedación monitorizada por el anestesiólogo. Tras la realización de la terapia locorregional, el paciente pasa a una sala de reanimación postquirúrgica donde es controlado por el anestesiólogo y, posteriormente a la sala de hospitalización. El paciente es dado de alta en las siguientes 24-48h tras comprobar mediante analítica sanguínea la estabilidad de parámetros de coagulación, plaquetas, función hepática y hemoglobina, y tras descartar complicaciones derivadas del acceso arterial percutáneo. Además, al paciente se le cita en consultas externas de Cirugía Hepatobiliopancreática o de Hepatología con nuevo control analítico y radiológico mediante TC/RM, al mes del procedimiento, si el tratamiento ha sido completo, o bien se le cita para repetir el procedimiento por el radiólogo intervencionista en caso de que la terapia haya sido incompleta.

En el tratamiento preoperatorio del CHC se han empleado las siguientes terapias:

a. Inyección percutánea de alcohol

Se indicó en tumores únicos < 3 cm de localización subcapsular o adyacente a órganos vecinos, evitando los riesgos que otros procedimientos de ablación conllevan en lesiones de estas características. La IPE produce necrosis coagulativa al inducir deshidratación celular, desnaturalización proteica y oclusión química de vasos de pequeño tamaño. Esta técnica se monitoriza de forma continua con ecografía. Tras la localización ecográfica de la lesión se

accede a ella mediante punción percutánea con aguja tipo Chiva® de 20-21 Gauges, posicionando su extremo distal en el centro de la lesión a tratar. Tras el inicio de la inyección del alcohol absoluto en el interior de la lesión, la señal ecográfica pasa a ser difusamente ecogénica. La cantidad máxima de alcohol inyectable es de 10 cc. Según el tamaño y las características intrínsecas de la lesión a tratar la cantidad de alcohol admitida por inyección varía. Lo habitual es realizar tres o cuatro inyecciones por lesión separadas entre sí 24 horas.

b. Radiofrecuencia

Se indicó en tumores únicos < 3 cm o hasta 3 lesiones < 3 cm cada una, en lesiones ecográficamente accesibles y de localización intrahepática segura. Previamente, se realizó una ecografía para localizar la lesión hepática a tratar. El electrodo de RF genera una corriente alterna que circula desde dicho electrodo a unas placas difusoras colocadas en la piel del paciente para alcanzar y mantener una temperatura entre 50-100° centígrados a lo largo de la totalidad del tejido. Esta técnica provoca agitación iónica dentro del tumor generando calor y necrosis coagulativa. En nuestro centro se emplea un generador de corriente alterna Boston Scientific (RF-3000®) con electrodos LeVein CoAccess®, junto con agujas cuyo diámetro varía en función del tamaño de la lesión a tratar. Se escoge una aguja con un diámetro 1 cm mayor al de la lesión, consiguiendo así un área de ablación de seguridad en el tejido peritumoral. Tras conseguir la ablación completa de la lesión se realiza una ablación del trayecto de punción que minimiza el riesgo de diseminación tumoral a través del tracto de salida.

c. Quimioembolización transarterial

Se indicó en pacientes con estadio BCLC intermedio (estadio B), tumores únicos por encima de los 3 cm de diámetro y en aquellos pacientes con afectación multinodular. También se realizó QETA en

tumores < 3 cm en los que existiesen contraindicaciones para el tratamiento percutáneo. Se escogió un tratamiento combinado QETA-RF en casos de tumores únicos de un tamaño comprendido entre los 3 y 5 cm. La técnica consiste en la infusión endovascular de una mezcla de quimioterápico y agentes embolizantes, para obtener concentraciones intratumorales mayores comparativamente a la QT intravenosa, con el objetivo de provocar infarto y necrosis asociada. La oclusión arterial promueve la retención del quimioterápico en el interior del tumor y la isquemia. Se consigue un efecto terapéutico sumatorio entre el efecto citostático del quimioterápico y el efecto citolítico de la isquemia.

- *QETA convencional*: inyección intrarterial de doxorubicina o el cisplatino junto con Lipiodol® (aceite con yodo), seguido de embolización del vaso o vasos nutricios tumorales con espongostán o con partículas de polivinil alcohol (tamaños entre 100-300 micras). Este tipo de QETA se utilizó en nuestro centro hasta el año 2008. Ha quedado demostrado que la unión del quimioterápico con el Lipiodol® no favorece un contacto prolongado del quimioterápico con el tumor, y que el propio depósito heterogéneo de Lipiodol® no se correlaciona necesariamente con el depósito del quimioterápico.
- *QETA DEB doxorubicina*: inyección intrarterial de partículas de polivinil alcohol de diferentes tamaños cargadas previamente *in vitro* con doxorubicina (DcBeads®). Se constituyen viales de 2 ml de solución con 75 mg de doxorubicina por vial. La dosis máxima por tratamiento se establece en 150 mg. El tamaño de las partículas varían entre 100-300 micras y 300-500 micras, que se seleccionan en función del tamaño de la lesión o lesiones a tratar. Con esta nueva estrategia de embolización se consigue una liberación controlada del fármaco en el interior del tumor durante un periodo de dos semanas y una reducción de los niveles de quimioterápico en la circulación sistémica. Este tipo de QETA se empezó a utilizar en nuestro centro a partir del año 2008.

3.4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL AL TRATAMIENTO RADIOLÓGICO

El protocolo de seguimiento de los pacientes que han recibido tratamiento pretrasplante consiste en la realización de una prueba de imagen (TC o RM en función de la técnica basal utilizada antes del tratamiento) al mes de la sesión de terapia local. Si no hay respuesta radiológica (enfermedad estable o progresión de la enfermedad) o ésta es parcial, se repite una nueva sesión de tratamiento, con la misma técnica indicada en la primera sesión o con otra distinta y más conveniente, en función de la situación del CHC tras la primera sesión de tratamiento. Si hay respuesta radiológica completa o parcial pero en un paciente con elevado riesgo para el tratamiento o con lesión de difícil localización, se mantiene vigilancia periódica del CHC cada 3 meses mediante determinación analítica de AFP y prueba de imagen (TC o RM), hasta que se realice el trasplante.

La evaluación de la respuesta tumoral ha variado durante el paso de los años. En nuestro estudio adoptamos como criterios de respuesta tumoral al tratamiento pretrasplante la agregación homogénea de Lipiodol® en la lesión o lesiones tratadas con QETA convencional junto con la disminución del tamaño de los nódulos tratados y la medición del número de los mismos. La respuesta de los CHC tratados con QETA DEB doxorubicina se valoró teniendo en cuenta el realce arterial de contraste.

En caso de respuesta completa al tratamiento radiológico, dado que el tratamiento primario establecido es el trasplante, el paciente no es retirado de lista de espera. Los pacientes que excedían los criterios de ingreso en lista de espera y respondieron al tratamiento radiológico cumpliendo posteriormente los criterios de tamaño y número de nódulos utilizados en el protocolo de este centro, manteniéndose estables durante 6 meses y con cifras de AFP sérica inferiores a 400 ng/ml, fueron incluidos en lista de espera.

De forma retrospectiva, hemos considerado *downstaging* como la modificación del estadio radiológico del CHC extra-Milán a Milán tras el tratamiento pretrasplante.

3.5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos periódicamente en consultas externas de Hepatología y Cirugía Hepatobiliopancreática, realizando determinaciones analíticas que incluyen la AFP y pruebas de imagen (ecografía, TC o RM) cada 6 meses, además del seguimiento de la función hepática y de las posibles complicaciones que pudieran surgir en el seguimiento.

La pauta de inducción de inmunosupresores se basó en una doble terapia que combina ciclosporina A (Sandimmun Neoral®) o tacrolimus (Prograf®) junto con esteroides. La elección del inmunosupresor principal se realizó de forma aleatoria según el número de historia clínica (los pares con ciclosporina y los impares con tacrolimus). Existen una serie de excepciones a esta pauta:

- Pacientes con infección crónica por virus B: reciben doble terapia con ciclosporina A.
- Las mujeres jóvenes reciben doble terapia con tacrolimus.
- Pacientes diabéticos: reciben doble terapia con mofetil micofenolato (Cellcept®) y sin esteroides.
- Pacientes con insuficiencia renal pretrasplante (creatinina > 1,8 mg/dl) o con diuresis postrasplante disminuida (diuresis < 1ml/kg/h durante 12 horas): se inicia pauta con basiliximab (Simulect®), introduciendo el inhibidor de la calcineurina cuando la función renal mejora. Habitualmente se administran dos dosis de basiliximab, el día del trasplante y al 4º día, lo que permite demorar la administración del inhibidor de la calcineurina.

Un determinado grupo de pacientes ha necesitado un segundo TH, diferenciando dos situaciones:

- a) Re-trasplante urgente (primeros 7 días): debido a fallo primario del injerto o a trombosis de la arteria hepática.
- b) Re-trasplante tardío (después del 7º día del trasplante): debido a rechazo crónico del injerto, recidiva de la cirrosis o síndrome de Budd-Chiari.

3.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

La mayoría de las variables analizadas en este estudio se obtuvieron de forma retrospectiva de la base de datos mantenida de forma prospectiva de pacientes trasplantados de la Unidad de Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Los datos de algunas variables fue necesario recogerlos directamente de las historias clínicas de los pacientes.

Tanto en el *grupo NEOAD* como en el *grupo NO-NEOAD*, la lesión tumoral hepática se estadifica y describe detalladamente en tres momentos evolutivos del estudio:

- En las pruebas radiológicas realizadas para completar el diagnóstico preoperatorio del CHC.
- En las pruebas de imagen realizadas antes del TH, estando el paciente en lista de espera.
- En el estudio anatomopatológico de la lesión tumoral realizado en la pieza de hepatectomía.

En algunos casos muy concretos, el trasplante se ha hecho estando el paciente muy poco tiempo en lista de espera, por lo que únicamente se dispone de una prueba de imagen pretrasplante.

3.6.1. Variables epidemiológicas:

- Edad (años): se considera la edad del paciente del día de la intervención.
- Sexo.
- Etiología: causa de la cirrosis hepática. Para realizar el análisis de resultados, agrupamos los casos en cuatro grupos: VHC, alcohol, otros virus y otras causas de cirrosis hepática.

3.6.2. Variables preoperatorias:

- Prueba diagnóstica del CHC: separamos según el diagnóstico del tumor se haya realizado mediante ecografía abdominal, TC, RM o haya sido un hallazgo incidental en la pieza de hepatectomía.

- Clasificación Child-Pugh: diferenciamos los estadios A, B y C (Tabla 2).
- Clasificación MELD real: sistema de puntuación según niveles de creatinina, bilirrubina e INR.
- AFP: niveles de AFP sérica. Esta variable se ha tratado de forma categórica, considerando como puntos de corte los valores 400 ng/ml y 1000 ng/ml.
- Tiempo de permanencia en lista de espera: tiempo transcurrido desde el día de inclusión en lista de espera hasta el día del trasplante (meses).
- Tratamiento locorregional pretrasplante: agrupamos los casos en seis grupos según hayan recibido ningún tratamiento, resección quirúrgica, IPE, RF, QETA o sorafenib. Describimos el número de sesiones realizadas con cada terapia así como el tipo de QETA empleada (convencional o DEB doxorubicina).
- Tiempo transcurrido desde la última prueba de imagen realizada y el trasplante (meses).
- Tiempo transcurrido entre la última sesión de neoadyuvancia y el trasplante, en el *grupo NEOAD* (meses).
- Complicaciones del tratamiento pretrasplante en el *grupo NEOAD*.

3.6.3. Variables radiológicas:

- Número de nódulos.
- Tamaño del nódulo de mayor tamaño (mm).
- Suma de los diámetros de todos los nódulos (mm).
- Criterios de Milán (sí/no).
- Estadio. Clasificación clínica (cTNM): únicamente incluimos en el estudio el valor de la extensión del tumor (T) siguiendo la clasificación de la séptima edición (TNM-7, Tabla 1).
- Invasión vascular (sí/no).

3.6.4. Variables anatomopatológicas:

- Número de nódulos.

- Tamaño del nódulo de mayor tamaño (mm).
- Suma de los diámetros de todos los nódulos (mm).
- Criterios de Milán (sí/no).
- Estadio. Clasificación histológica (pTNM-7, Tabla 1): únicamente incluimos en el estudio el valor de la extensión del tumor. Variable con 5 categorías:
 - T1: nódulo único de cualquier tamaño sin invasión vascular.
 - T2: nódulo único de cualquier tamaño pero con invasión vascular o más de un nódulo pero ninguno de ellos > 50 mm.
 - T3a: más de un nódulo, alguno de ellos > 50 mm.
 - T3b: uno o más nódulos con invasión intrahepática de la rama portal o de la vena suprahepática.
 - T4: invasión de órganos vecinos.
- Tipo tumoral. Variable con 2 categorías:
 - Carcinoma hepatocelular.
 - Hepatocolangiocarcinoma.
- Grado de diferenciación histológica (gradación de la OMS-Edmonson y Steiner, Tabla 11). Variable con 5 categorías:
 - Bien diferenciado.
 - Moderadamente diferenciado.
 - Pobremente diferenciado.
 - Indiferenciado.
 - Desconocido.
- Invasión macrovascular (sí/no).
- Invasión microvascular (sí/no).
- Satelitosis, teniendo en cuenta la presencia o no de pequeños nódulos alrededor del nódulo tumoral principal, de tamaño inferior a la mitad del nódulo principal (sí/no).
- Delimitación, teniendo en cuenta la presencia o no de cápsula tumoral (sí/no).
- Necrosis. Esta variable se ha tratado de forma categórica, considerando como punto de corte el porcentaje del 60%.

3.6.5. Variables del seguimiento:

- Tiempo de seguimiento: tiempo que transcurre desde el día del trasplante hasta la fecha del último contacto con el paciente (años). En los pacientes perdidos durante el periodo de seguimiento se considera el tiempo hasta el día del último control. En los pacientes que han fallecido durante el seguimiento se considera el tiempo hasta la fecha de muerte.
- Tratamiento inmunosupresor. Variable con 4 categorías:
 - Tacrolimus.
 - Ciclosporina A.
 - mTOR.
 - Sin inmunosupresor.
- Tumores *de novo*: aparición de tumores durante el seguimiento de los pacientes. Variable con 12 categorías:
 - Pulmón.
 - Orofaringe.
 - Páncreas.
 - Recto.
 - Linfoma.
 - Cerebral.
 - Mama.
 - Colon.
 - Vejiga.
 - Próstata.
 - Leucemia.
 - Indiferenciado: metástasis ganglionar de carcinoma indiferenciado no filiado.
- Recidiva (sí/no): aparición de una nueva lesión compatible con recidiva tumoral en prueba de imagen. Si se precisa, se confirma mediante biopsia.
- Localización de la recidiva. Variable con 5 categorías:
 - Hepática.
 - Ósea.

- Pulmonar.
- Suprarrenal.
- Otras.
- Tratamiento de la recidiva. Variable con 6 categorías:
 - Quimioterapia.
 - Radioterapia.
 - Cirugía.
 - Sorafenib.
 - Radiofrecuencia.
 - Sin tratamiento.
- Tiempo libre de enfermedad (meses): tiempo que transcurre entre el trasplante y la fecha de diagnóstico de la recidiva tumoral. En aquellos pacientes que fallecen sin recidiva o los que permanecen vivos sin recidiva, el tiempo libre de enfermedad coincide con el tiempo de seguimiento.
- Muerte (sí/no).
- Mortalidad precoz (sí/no): exitus ocurrido durante los primeros 90 días tras el TH.
- Mortalidad tardía (sí/no): exitus ocurrido pasados 90 días tras el TH.
- Causa de la muerte. Variable con 11 categorías:
 - Fracaso multiorgánico.
 - Shock séptico.
 - Insuficiencia respiratoria.
 - Causa cardiológica.
 - Descompensación de cirrosis *de novo*.
 - Shock hipovolémico.
 - Progresión de la enfermedad tumoral.
 - Accidente cerebrovascular.
 - Rechazo crónico.
 - Pancreatitis aguda.
 - Otras.
- Necesidad de nuevo trasplante hepático (sí/no).

- Causa del nuevo trasplante hepático urgente. Variable con 2 categorías:
 - Fallo primario del injerto.
 - Trombosis de la arteria hepática.
- Tiempo de supervivencia: tiempo que transcurre desde el trasplante hasta la fecha de la muerte (meses).
- Último contacto con el paciente: última fecha en la que se tiene constancia del estado del paciente (meses).
- Situación del paciente. Variable con 4 categorías:
 - Vivo sin enfermedad.
 - Vivo con enfermedad.
 - Muerto por enfermedad.
 - Muerto por otra causa.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO

Las variables categóricas se describieron con frecuencias absolutas y relativas. Se añadieron gráficos de barras y de sectores para completar la descripción.

Las variables cuantitativas se describieron con media y desviación estándar, o con mediana y rango intercuartílico en caso de distribución significativamente distinta de una normal (test de kurtosis y asimetría con $p < 0,05$). Se añadieron histogramas y gráficos de cajas (box plot) para completar la descripción.

Las comparaciones entre grupos se hicieron en el caso de variables categóricas por medio de tablas de contingencia y test Ji cuadrado, o test exacto de Fisher cuando fue necesario. En caso de variables cuantitativas se empleó el test de Wilcoxon para datos emparejados o el test de Kruskal-Wallis para comparaciones entre grupos independientes.

El análisis de supervivencia se realizó con gráficos de Kaplan-Meier, valorando la significación de las diferencias entre grupos con el test de log-rank. La asociación con las variables cuantitativas se analizó por medio de regresión de Cox bivariable.

En cada caso (supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global) se realizó un modelo de regresión de Cox multivariable. Se incluyeron inicialmente todas las variables que presentaron una asociación estadística con la supervivencia en el análisis bivariable definida por un p valor menor de 0,20 o con una HR con cualquier valor no incluido en el intervalo $0,67 < HR < 1,4$, y aquellas que se consideraron clínicamente relevantes.

Se eliminaron secuencialmente las variables incluidas en el primer modelo (“construcción hacia atrás”) tras comprobar en cada caso que no se producían cambios significativos ni con tendencia a la significación en la verosimilitud del modelo final (test de razón de verosimilitudes, $p < 0,10$). Tras calcular el modelo final, se comprobó que no se violaba el supuesto de riesgos proporcionales por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld.

Se consideraron estadísticamente significativas las asociaciones con valor de p menor de 0,05.

Los programas utilizados fueron SPSS 17.0, Stata 12 y Epidat 3.1.

4. Resultados

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

4.1.1. Selección de la población a estudio

Entre Enero de 2002 y Diciembre de 2011 se incluyeron 1165 pacientes en lista de espera para TH en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. En el mismo periodo, 97 pacientes salieron de lista de espera sin llegar a trasplantarse.

De los 1068 pacientes trasplantados en esos 10 años, 335 (31,4%) casos fueron por cirrosis hepática con CHC confirmado en la pieza de hepatectomía (Figura 4).

Por tanto, la población del estudio sobre la que hemos realizado todos los análisis incluye un total de 335 casos.

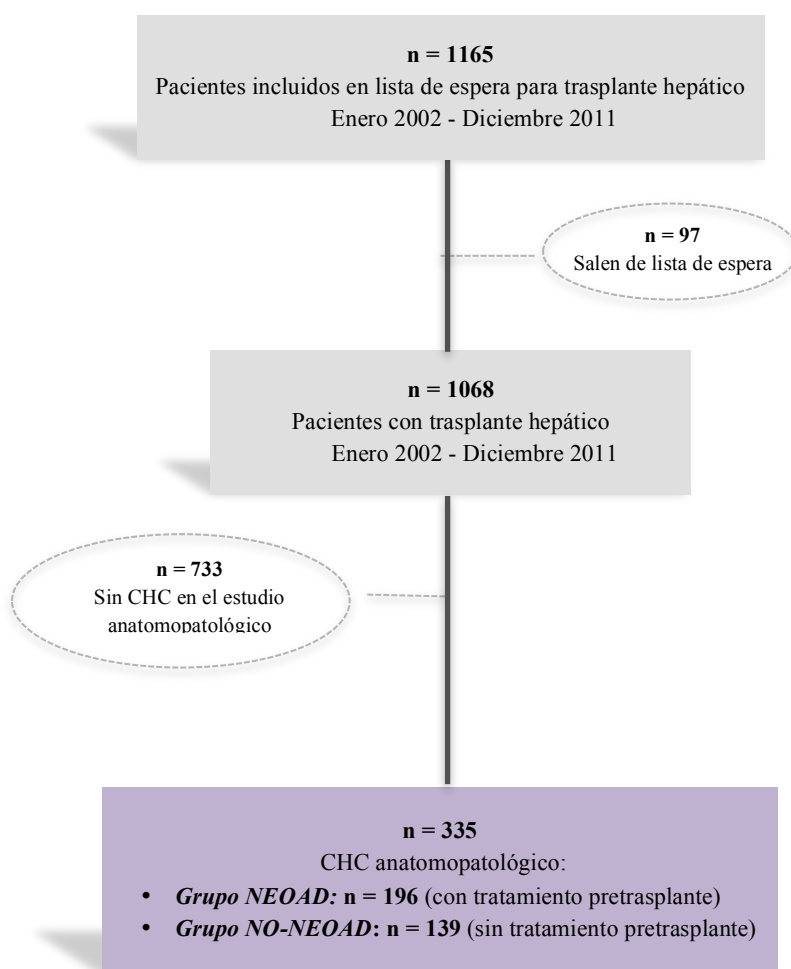


Figura 4. Selección de la población a estudio.

Del total de los 335 pacientes, 196 (58,5%) recibieron tratamiento del CHC antes del trasplante (*grupo NEOAD*) mientras que 139 (41,5%) no fueron tratados preoperatoriamente (*grupo NO-NEOAD*).

En el *grupo NO-NEOAD* incluimos 39 pacientes con diagnóstico de CHC incidental, al haber sido un hallazgo del estudio anatomopatológico no sospechado en el estudio pretrasplante.

4.1.2. Características clínicas y demográficas de los receptores de la serie

La mediana de edad de la serie de pacientes de la muestra fue de 58 años (RIC 52-63), siendo 279 (83,3%) hombres y 56 (16,7%) mujeres.

El virus C fue la etiología más frecuente de la cirrosis hepática, estando en 223 (66,6%) casos, tanto como infección única como coinfección con otros virus o junto con el alcohol. El alcohol fue la segunda causa de cirrosis (n = 65, 19,4%), seguida de infección por virus VHB y VHD (n = 28, 8,3%) y de otras causas de cirrosis (colangitis esclerosante primaria, hemocromatosis, autoinmune, NASH) (n=19, 6%) (Figura 5).

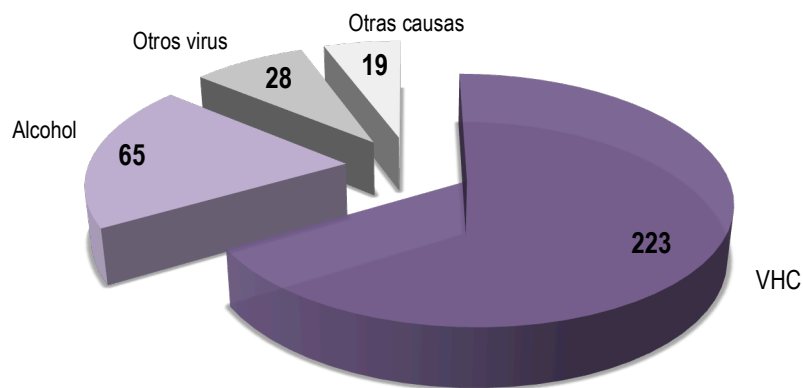


Figura 5. Etiología de la cirrosis hepática en los receptores de la serie.

En el momento del trasplante, 144 (43%) receptores de la serie presentaban una función hepática clase A del sistema de clasificación de Child, 101 (30,1%) clase B y 81 (24,2%) clase C.

La mediana de la puntuación del sistema MELD funcional de los pacientes antes de ser trasplantados fue de 13 puntos (RIC 9-18).

Disponemos del valor de la AFP preoperatoria en 302 (90,1%) pacientes de la serie. La mediana de los niveles de AFP en sangre antes de la realización del trasplante fue de 10,9 ng/ml (RIC 4,8-41,7). El valor mínimo registrado de AFP fue de 1,2 ng/ml, mientras que el máximo fue de 8031,6 ng/ml. La AFP preoperatoria fue igual o inferior a 75 ng/ml en 283 (93,7%) pacientes, mientras que 19 (6,3%) casos superaron los 400 ng/ml.

Los pacientes incluidos en el estudio permanecieron en lista de espera una mediana de tiempo de 3,6 meses (RIC 1,5-6) y una media de 4,4 meses (desviación estándar o DE 3,7). Un total de 224 (75,7%) casos con CHC se trasplantaron antes de los 6 meses de estar en lista, y los 72 (24,3%) restantes, permanecieron más de 6 meses en lista de espera para trasplante.

La mediana de tiempo transcurrido entre la última prueba de imagen realizada antes del TH fue de 1,8 meses (RIC 0,9-3,4) y la media de 2,5 meses (DE 2,6). En 99 (29,5%) pacientes transcurrieron \leq 30 días entre la última prueba de imagen y el trasplante, en 139 (41,5%) casos pasaron entre 31-90 días y en 97 (29%), $>$ 91 días.

La mediana de seguimiento de los pacientes de la serie tras el trasplante fue de 3,8 años (RIC 2,1-6,5) y la media de 4,2 años (DE 3).

4.1.3. Pruebas de diagnóstico radiológico

De los 296 (88,4%) casos de la serie en los que el CHC se diagnosticó antes del trasplante, la ecografía abdominal empleada en el seguimiento de los pacientes con cirrosis hepática sugirió la presencia de CHC en 87 (29,4%) casos, que fueron posteriormente confirmados mediante la realización de TC y/o RM. En todos los pacientes incluidos en el estudio (n = 335), se realizó al menos una TC dinámica hepática antes del trasplante. Además, en 136 (46%) casos se completó el estudio con una RM dinámica hepática, que ayudó a confirmar el diagnóstico radiológico de CHC.

En la Tabla 12 se distribuyen los CHC de la serie total según los criterios radiológicos en el momento del diagnóstico inicial (n=296).

CRITERIO RADIOLÓGICO DEL CHC EN EL DIAGNÓSTICO	Frecuencia	Porcentaje
EXTRA-MILÁN	46	15,5
MILÁN	250	84,5
Total	296	100

Tabla 12. Distribución de la serie total según criterios radiológicos en el diagnóstico.

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL GRUPO NO-NEOAD

4.2.1. Análisis descriptivo de las características radiológicas pretrasplante

Un total de 100 pacientes con diagnóstico de CHC pretrasplante no fueron tratados antes del trasplante. Antes de la realización del trasplante, se realizó una prueba de imagen a todos los pacientes del grupo NO-NEOAD para reevaluar radiológicamente el estadio tumoral. La mediana de tiempo transcurrido entre la primera prueba radiológica diagnóstica del CHC y la última prueba realizada antes del TH fue de 1,4 meses (RIC 0,6-5,4) con una media de 4,5 meses (DE 4,5). La mediana de tiempo transcurrido entre la última prueba preoperatoria y el trasplante fue de 2,6 meses (RIC 1,2-4,2) con una media de 2,8 meses (DE 2,3).

En la Tabla 13 se representan los resultados del análisis descriptivo de las características radiológicas del CHC en dos momentos evolutivos del periodo pretrasplante, en el diagnóstico inicial y en el momento más próximo al TH.

	CHC RADIOLÓGICO		p
	EN EL DIAGNÓSTICO	ANTES DEL TRASPLANTE	
Número total de pacientes, n (%)	100 (100)	100 (100)	
Número de nódulos (mediana, RIC)	1 (1-1)	1 (1-2)	0,138
Tamaño del nódulo mayor (mm) (mediana, RIC)	20 (18-30)	22 (18-35)	0,003
Suma del diámetro total de los nódulos (mm) (mediana, RIC)	25 (18-38)	27 (20-40)	0,003
Criterios de Milán			
Sí	91 (91)	84 (84)	0,022
No	9 (9)	16 (16)	

Tabla 13. Comparación radiológica de las características morfológicas del carcinoma hepatocelular no tratado antes del trasplante.
RIC: rango intercuartílico.

Se observaron diferencias significativas al comparar el tamaño del nódulo mayor, la suma de los diámetros totales de los nódulos y la distribución de los pacientes según la clasificación Milán del CHC radiológico en los dos momentos de estudio morfológico del mismo.

4.2.2. Análisis comparativo de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular en la pieza de hepatectomía

En la Tabla 14 aparecen distribuidas las características del estudio anatomopatológico de la serie de pacientes del *grupo NO-NEOAD*, subclasificando los pacientes según cumplieran criterios de Milán en el estudio histológico y realizando un estudio comparativo entre los dos subgrupos.

Dentro del *grupo NO-NEOAD*, se observaron un total de 139 CHC en el estudio anatomopatológico.

	Milán	Extra-Milán	<i>p</i>
Número total de pacientes, n (%)	91 (100)	48 (100)	
Invasión microvascular			
Sí	0 (0)	17 (35,4)	<0,001
No	91 (100)	31 (64,6)	
Invasión macrovascular			
Sí	0 (0)	6 (12,5)	<0,001
No	91 (100)	42 (87,5)	
Delimitación			
Sí	70 (76,9)	27 (56,3)	0,012
No	21 (23,1)	21 (43,7)	
Satelitosis			
Sí	10 (11)	21 (43,7)	<0,001
No	81 (89)	27 (56,3)	
Necrosis			
< 60%	84 (92,3)	39 (81,3)	0,052
≥ 60%	7 (7,7)	9 (18,7)	
Estadio T			
T1	60 (65,9)	5 (10,4)	
T2	31 (30,1)	36 (75)	<0,001
T3 (a + b)	0 (0)	2 (4,2)	
T4	0 (0)	5 (10,4)	
Grado de diferenciación tumoral *	64 (100)	31 (100)	
Bien diferenciado	33 (51,6)	19 (61,3)	0,602
Moderadamente diferenciado	26 (40,6)	9 (29)	
Pobrementemente e Indiferenciado	5 (7,8)	3 (9,7)	

* Esta variable estuvo disponible en 95 casos

Tabla 14. Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del *grupo NO-NEOAD* según criterios de Milán.

Se observaron diferencias significativas entre los CHC según cumplieran o no criterios de Milán en las siguientes variables: ausencia de delimitación y presencia de satelitosis. Tanto la presencia de invasión vascular como el estadio T, que ofrecieron diferencias estadísticamente significativas, son resultados previstos puesto que van implícitos en la propia definición de

criterios de Milán y, por tanto, en la asignación de los pacientes a cada uno de los subgrupos.

En la Tabla 15 se exponen los resultados del análisis de las variables anatomopatológicas subclasificando a los pacientes en función del tiempo que permanecieron en lista de espera categorizado con punto de corte en 180 días.

Número total de pacientes, n (%)	TIEMPO EN LISTA DE ESPERA		p
	≤ 180 días	> 180 días	
	108 (100)	31 (100)	
Invasión microvascular			
Sí	12 (11,1)	5 (16,1)	0,452
No	96 (88,9)	26 (83,9)	
Invasión macrovascular			
Sí	4 (3,7)	2 (6,5)	0,507
No	104 (96,3)	29 (93,5)	
Delimitación			
Sí	78 (72,2)	19 (61,3)	0,243
No	30 (27,8)	12 (38,7)	
Satelitosis			
Sí	23 (21,3)	8 (25,8)	0,595
No	85 (78,7)	23 (74,2)	
Necrosis			
< 60%	93 (86,1)	30 (96,8)	0,101
≥ 60%	15 (13,9)	1 (3,2)	
Estadio T			
T1	53 (49,1)	12 (38,7)	0,470
T2	50 (46,3)	17 (54,8)	
T3 (a + b)	1 (0,9)	1 (3,2)	
T4	4 (3,7)	1 (3,2)	
Grado de diferenciación tumoral *	73 (100)	22 (100)	
Bien diferenciado	40 (54,8)	12 (54,5)	1,000
Moderadamente diferenciado	27 (37)	8 (36,4)	
Pobremente e indiferenciado	6 (8,2)	2 (9,1)	

* Esta variable estuvo disponible en 95 casos

Tabla 15. Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo NO-NEOAD según el tiempo en lista de espera.

No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables anatomopatológicas en función del tiempo en lista de espera.

En la Tabla 16 se exponen los resultados del análisis de las variables anatomopatológicas subclasificando a los pacientes en función del valor de la AFP preoperatoria categorizada con punto de corte en 400 ng/ml. La determinación de esta variable corresponde al momento justo antes de la realización del trasplante y fue posible en 130 (93,5%) pacientes del grupo *NO-NEOAD*.

Número total de pacientes, n (%)	ALFAFETOPROTEÍNA PREOPERATORIA		p
	< 400 ng/ml 125 (100)	≥ 400 ng/ml 5 (100)	
Invasión microvascular			
Sí	16 (12,8)	1 (20)	0,640
No	109 (87,2)	4 (80)	
Invasión macrovascular			
Sí	5 (4)	1 (20)	0,095
No	120 (96)	4 (80)	
Delimitación			
Sí	87 (69,6)	3 (60)	0,648
No	38 (30,4)	2 (40)	
Satelitosis			
Sí	54 (43,2)	2 (40)	0,280
No	71 (56,8)	3 (60)	
Necrosis			
< 60%	113 (90,4)	3 (60)	0,032
≥ 60%	12 (9,6)	2 (40)	
Estadio T			
T1	59 (47,2)	1 (20)	
T	60 (48)	3 (60)	0,228
T3 (a + b)	2 (1,6)	0 (0)	
T4	4 (3,2)	1 (20)	
Grado de diferenciación tumoral *	88 (100)	2 (100)	
Bien diferenciado	50 (56,8)	0 (0)	0,071
Moderadamente diferenciado	31 (35,2)	1 (50)	
Pobremente e indiferenciado	7 (8)	1 (50)	

* Esta variable estuvo disponible en 90 casos.

Tabla 16. Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NO-NEOAD* según los niveles de alfafetoproteína preoperatoria.

Se observaron diferencias significativas en los dos grupos en el porcentaje de necrosis tumoral.

4.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL GRUPO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR INCIDENTAL

En la serie completa de 335 pacientes diagnosticados de CHC en el estudio anatomopatológico de la pieza del explante, en 39 (11,6%) casos no se había llegado al diagnóstico en las pruebas de imagen realizadas a los pacientes cirróticos antes del TH (CHC incidental).

El valor mínimo registrado de AFP fue de 2 ng/ml, mientras que el máximo fue de 22,6 ng/ml. Todos los pacientes tuvieron niveles de AFP preoperatoria inferiores a 75 ng/ml.

La mediana de tiempo transcurrido entre la última prueba de imagen preoperatoria y el trasplante fue de 2,7 meses (RIC 1,4-7,7) y la media de 4,8 (DE 4,9).

En la Tabla 17 comparamos esta variable con el resto de pacientes de la serie con CHC conocido antes del trasplante.

Tiempo entre la última prueba de imagen y el TH	Media	Desviación estándar o DE	<i>p</i>
CHC conocido antes del trasplante (n=296)	2,2	1,9	<0,001
CHC conocido después del trasplante (n=39)	4,8	4,9	
Total	2,5	2,6	

Tabla 17. Comparación del tiempo transcurrido entre la última prueba de imagen preoperatoria y el trasplante en función del momento de diagnóstico del carcinoma hepatocelular.

Se observaron diferencias significativas en el tiempo entre la última prueba radiológica antes del trasplante y el TH entre los pacientes con CHC conocido y aquellos con CHC incidental.

En la Tabla 18 se describen las variables anatomopatológicas macro y microscópicas de los CHC incidentales.

	CHC INCIDENTAL
Número total de pacientes, n (%)	39 (100)
Número de nódulos (mediana, RIC)	1 (1-2)
Tamaño del nódulo mayor (mm) (mediana, RIC)	15 (12-20)
Suma del diámetro total de los nódulos (mm) (mediana, RIC)	19 (12-27)
Criterios de Milán	
Sí	28 (71,8)
No	11 (28,2)
Estadio T	
T1	23 (59)
T2	15 (38,5)
T3a	0 (0)
T3b	1 (2,5)
T4	0 (0)
Grado de diferenciación tumoral *	
Bien diferenciado	13 (54,2)
Moderadamente diferenciado	10 (41,7)
Pobrementemente diferenciado o Indiferenciado	1 (4,2)
Invasión microvascular	
Sí	4 (10,3)
No	35 (89,7)
Invasión macrovascular	
Sí	1 (2,6)
No	38 (97,4)
Delimitación	
Sí	31 (79,5)
No	8 (20,5)
Satelitosis	
Sí	7 (17,9)
No	32 (82,1)
Necrosis	
< 60%	37 (94,9)
≥ 60%	2 (5,1)

* Esta variable estuvo disponible en 24 casos.

Tabla 18. Descripción de las características anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular incidental.

4.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL GRUPO NEOAD

4.4.1. Evaluación radiológica del carcinoma hepatocelular antes del tratamiento pretrasplante

De los 196 pacientes tratados antes del trasplante, 159 (81,1%) tenían CHC con criterios de Milán y 37 (18,9%) fuera de criterios de Milán en la imagen radiológica realizada antes de recibir el tratamiento pretrasplante.

4.4.2. Tipos de terapias utilizadas en el tratamiento pretrasplante

Un total de 171 (87,2%) pacientes se trataron mediante QETA (única o asociada a otro tipo de tratamiento), 39 (19,9%) con RF, 11 (5,6%) con IPE, 3 (1,5%) con sorafenib y en otros 3 (1,5%) casos se realizó resección quirúrgica del CHC antes del TH. Hay que tener en cuenta que 29 (14,8%) CHC se trataron con más de un tipo de terapia pretrasplante (Tabla 19).

Pacientes tratados, n (%)	196 (100)
1 Terapia	167 (85,2)
QETA convencional	109 (64,9)
QETA DEB doxorrubicina	35 (20,8)
RF	20 (11,9)
IPE	3 (1,8)
Resección quirúrgica	0 (0)
Sorafenib	0 (0)
> 1 Terapia	29 (14,8)
QETA Convencional asociada a	
RF	9 (31)
IPE	3 (10,3)
Resección quirúrgica	2 (6,9)
Sorafenib	2 (6,9)
RF + IPE	1 (3,4)
QETA DEB doxorrubicina asociada a	
RF	6 (20,7)
IPE	1 (3,4)
Resección quirúrgica	1 (3,4)
Sorafenib	1 (3,4)
RF + IPE	1 (3,4)
RF asociada a	
IPE	2 (6,9)

Tabla 19. Descripción de los tipos de terapia locorregional pretrasplante según el número de terapias y el tipo de tratamiento.

En la Tabla 20 se agrupan los pacientes en función del tipo de tratamiento y del número de sesiones.

Pacientes tratados, n (%)*	196 (100)
QETA total	171 (100)
QETA Convencional	126 (73,7)
1 sesión	106 (84,1)
2 sesiones	13 (10,3)
3 sesiones	7 (5,6)
QETA DEB doxorubicina	45 (26,3)
1 sesión	25 (58,1)
2 sesiones	12 (26,7)
3 sesiones	8 (17,8)
RF total	39 (100)
1 sesión	37 (94,9)
2 sesiones	2 (5,1)
IPE total	11 (100)
1 sesión	10 (90,9)
5 sesiones	1 (9,1)
Resección quirúrgica	3 (100)
Sorafenib	3 (100)

* Algunos pacientes han sido tratados con más de una terapia

Tabla 20. Descripción del tipo de terapia pretrasplante según el número de sesiones.

Entre el año 2002 y el 2007 se utilizó el tipo de QETA convencional (n = 126, 73,7%) y, a partir del año 2008, se sustituyó por la QETA DEB con doxorubicina (n = 45, 26,3%) (Figura 6).

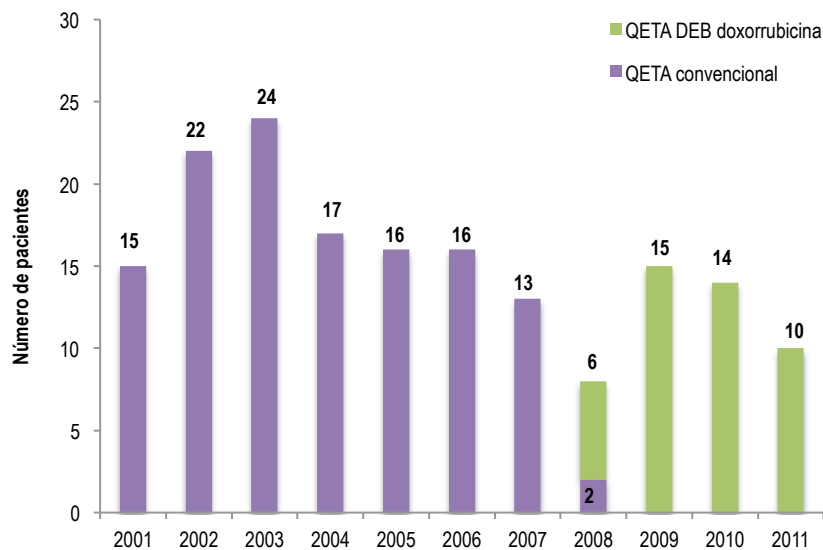


Figura 6. Distribución por años de los dos tipos de terapia QETA utilizada.

4.4.3. Descripción de las características de los carcinomas hepatocelulares en cada uno de los grupos de tratamiento

En la Tabla 21 se describen los tipos de terapias pretrasplante en función del número de nódulos de CHC tratados.

		1 NÓDULO	≥ 2 NÓDULOS	<i>p</i>
Número de CHC, n (%)		132 (100)	49 (100)	0,198
	QETA	102 (77,3)	42 (85,7)	
	RF	18 (13,6)	2 (4,1)	
	QETA + RF	12 (9,1)	5 (10,2)	

Tabla 21. Distribución de las terapias pretrasplante según el número de nódulos de carcinoma hepatocelular tratados.

No se observaron diferencias significativas entre el número de nódulos y el tipo de terapia utilizada, pero la mayoría (85,7%) de los CHC multinodulares se trataron con QETA.

En la Tabla 22 se describen el tipo de terapias pretrasplante en función del tamaño de los nódulos de CHC tratados.

		1-30 mm	31-40 mm	> 40 mm	<i>p</i>
Número de CHC, n(%)		70 (100)	54 (100)	57 (100)	0,004
	QETA	46 (65,7)	48 (88,9)	50 (87,7)	
	RF	15 (21,4)	3 (5,6)	2 (3,5)	
	QETA + RF	9 (12,9)	3 (5,6)	5 (8,8)	

Tabla 22. Distribución de las terapias pretrasplante según el tamaño de nódulos de carcinoma hepatocelular tratados.

Se observaron diferencias significativas entre el tamaño tumoral y el tipo de terapia utilizada. La RF se usó sobre todo para tratar los tumores más pequeños, como terapia única o combinada con la QETA.

En la Figura 7 se describe el número de pacientes con CHC tratados en un función del número de sesiones administradas y clasificados por criterios de Milán.

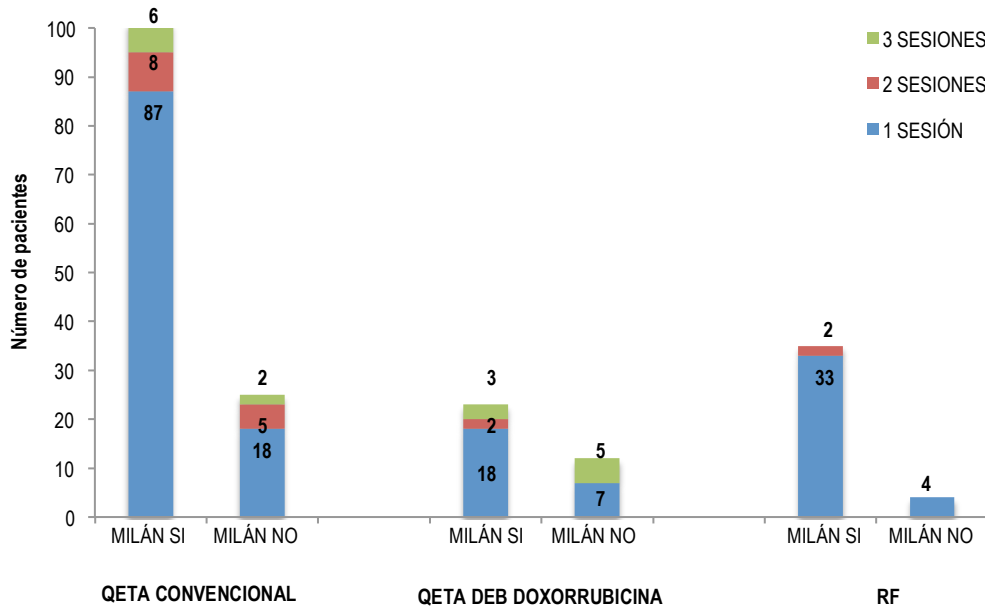


Figura 7. Distribución de las principales terapias pretrasplante según el número de sesiones y la clasificación Milán antes del tratamiento.

4.4.4. Evaluación pretrasplante de la variación radiológica del carcinoma hepatocelular tras el tratamiento pretrasplante

Después del tratamiento y antes del trasplante, se realizó al menos una prueba de imagen a todos los pacientes del *grupo NEOAD* para reevaluar radiológicamente el estadio tumoral.

La mediana de tiempo transcurrido entre la primera prueba radiológica diagnóstica del CHC y la última prueba realizada antes del TH en los pacientes del *grupo NEOAD* fue de 8,3 meses (RIC 5,2-12,7) y la media de 11 meses (DE 13,4).

La mediana de tiempo transcurrido entre la última sesión de tratamiento pretrasplante y el TH en los pacientes del *grupo NEOAD* fue de 5,1 meses (RIC 3,2-8,2) y la media de 6,5 (DE 4,5).

La mediana de tiempo transcurrido entre la última prueba radiológica realizada después del tratamiento y el TH en los pacientes del *grupo NEOAD* fue de 1,7 meses (RIC 0,8-3,1) y la media de 1,9 meses (DE 1,6).

En la Tabla 23 comparamos las características morfológicas radiológicas del CHC antes y después del tratamiento.

	CHC RADIOLÓGICO		<i>p</i>
	ANTES DEL TRATAMIENTO	DESPUÉS DEL TRATAMIENTO	
Número total de pacientes, n (%)	196 (100)	196 (100)	
Número de nódulos (mediana, RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,595
Tamaño del nódulo mayor (mm) (mediana, RIC)	30 (23-40)	26 (20-35)	< 0,001
Suma del diámetro total de los nódulos (mm) (mediana, RIC)	34 (25-48)	30 (20-41)	< 0,001
Criterios de Milán			
Sí	159 (81,1)	171 (87,2)	< 0,001
No	37 (18,9)	25 (12,8)	

Tabla 23. Comparación radiológica de las características morfológicas del carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante.

Se observaron diferencias significativas al comparar el tamaño del nódulo mayor de CHC, la suma de los diámetros totales de los nódulos y la distribución de los pacientes según la clasificación Milán del CHC en los dos momentos de estudio radiológico del mismo.

En la Tabla 24 se clasifican los CHC tratados según Milán radiológico antes y después de haber recibido el tratamiento locorregional pretrasplante.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	EVALUACIÓN RADIOLÓGICA TRAS EL TRATAMIENTO			<i>p</i>
	Criterios de Milán		Total	
	Sí	No		
Criterios de Milán				
Sí	147	12	159 (81,1%)	< 0,001
No	24	13	37 (18,9%)	
Total	171 (87,2%)	25 (12,8%)	196 (100%)	

Tabla 24. Evaluación radiológica del carcinoma hepatocelular antes y después del tratamiento pretrasplante.

De los 37 (18,9%) pacientes con CHC fuera de criterios de Milán en el momento del diagnóstico que recibieron tratamiento pretrasplante, 24 (64,9%) pasaron a cumplir criterios de Milán en la reevaluación radiológica antes de la cirugía (*downstaging*).

En la Tabla 25 se clasifican los CHC tratados en función del número de sesiones recibidas antes del TH.

Sesiones tratamiento locorregional	EVALUACIÓN RADIOLÓGICA TRAS EL TRATAMIENTO			<i>p</i>
	Criterios de Milán		Total	
	Sí	No		
1	124 (72,5%)	10 (40%)	134 (68,4%)	< 0,001
≥ 2	47 (27,5%)	15 (60%)	62 (31,6%)	
Total	171 (87,2%)	25 (12,8%)	196 (100%)	

Tabla 25. Relación entre el número de sesiones y el estadio Milán radiológico de los carcinomas hepatocelulares tratados.

Los CHC fuera de criterios de Milán radiológicos se han tratado con más sesiones que aquellos tumores dentro de Milán (60% frente al 27,5%), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

4.4.5. Análisis del efecto *downstaging* en los pacientes tratados antes del trasplante

En la Tabla 26 se clasifican los CHC extra-Milán tratados con intención *downstaging* en función del número de sesiones recibidas antes del TH.

	EVALUACIÓN RADIOLÓGICA TRAS EL TRATAMIENTO			<i>p</i>
	Criterios de Milán		Total	
	Sí	No		
Sesiones tratamiento locorregional				
1	17 (70,8%)	8 (61,5%)	25 (67,6%)	0,060
≥ 2	7 (29,2%)	5 (38,5%)	12 (32,4%)	
Total	24 (64,9%)	13 (54,2%)	37 (100%)	

Tabla 26. Relación entre el número de sesiones y el estadio Milán radiológico entre los carcinomas hepatocelulares extra-Milán tratados con intención *downstaging*.

Los CHC extra-Milán se trataron con más sesiones que aquellos tumores dentro de Milán (38,5% frente al 29,2%), pero sin llegar a la significación estadística ($p=0,060$).

Al considerar el número de sesiones como una variable cuantitativa, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de sesiones entre los que se consiguió disminuir el estadio de extra-Milán a Milán (grupo *downstaging*) ($n=24$), que precisaron una mediana de 2 sesiones frente a los que siguieron sin cumplir criterios ($n=13$), que recibieron una mediana de 1 sesión (Figura 8).

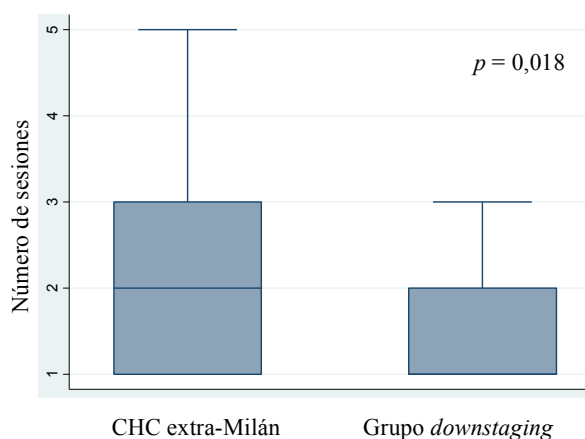


Figura 8. Representación del número de sesiones de tratamiento pretrasplante en los carcinomas hepatocelulares tratados con intención *downstaging*.

4.4.6. Evaluación de la variación de los niveles de alfafetoproteína preoperatoria tras el tratamiento pretrasplante

En la Tabla 27 se compara los niveles séricos de AFP antes de empezar el tratamiento pretrasplante con los niveles de AFP después del mismo. En total, disponemos de 133 (67,8%) pacientes con datos completos.

Número de pacientes, n (%)	Valor medio de la alfafetoproteína sérica (DE)			<i>p</i>
	Antes del tratamiento pretrasplante	Después del tratamiento pretrasplante	Cambio de la AFP con el tratamiento pretrasplante	
133 (67,9)*	166,4 (695,2)	164,2 (700,8)	11,84 (183,16)	0,969
	IC95% 47,13-285,59	IC95% 44,04-284,44	IC95% 19,82-43,50	

* Esta variable estuvo disponible sólo en 133 casos de los 196 tratados

Tabla 27. Variación de los valores de alfafetoproteína preoperatoria en los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados pretrasplante.

No se observaron diferencias significativas en los niveles previos de AFP y los posteriores al tratamiento pretrasplante entre los pacientes tratados.

4.4.7. Morbilidad de las terapias utilizadas en el tratamiento pretrasplante del carcinoma hepatocelular

Respecto a la morbilidad secundaria al tratamiento pretrasplante, la única complicación destacable durante el procedimiento fue el espasmo de la arteria hepática, observado en 4 (2,4%) casos tratados con QETA, lo que impidió completar la sesión y obligó a diferirla en un segundo tiempo. El síndrome post-embolización (dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos) fue la complicación observada con más frecuencia tras el tratamiento local pretrasplante, en 36 (21%) casos de los 171 tratados con QETA. De éstos, 26 (20,6%) fueron tras QETA convencional y 10 (22,2%) tras QETA DEB doxorubicina ($p=0,735$).

En la Tabla 28 se agrupan las diferentes complicaciones según sistema de clasificación de Clavien-Dindo modificada.

Número de pacientes, n (%)		196 (100)
Sin complicaciones		134 (68,4)
Grado I		54 (27,5)
	Síndrome post-embolización	36
	Insuficiencia renal aguda	8
	Hematoma local	6
	Colecistitis aguda	2
	Insuficiencia hepática	1
	Reacción alérgica tardía	1
Grado II	Peritonitis bacteriana espontánea	1 (0,5)
Grado III		6 (3,1)
IIIa	Espasmo de la arteria hepática	4
	Colección intraabdominal	2
IIIb		0 (0)
Grado IV	Pancreatitis aguda	1 (0,5)
Grado V		0 (0)

Tabla 28. Complicaciones tras el tratamiento locorregional pretrasplante.

4.4.8. Análisis comparativo de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular en la pieza de hepatectomía

El análisis descriptivo de las características anatomopatológicas en el grupo de pacientes que recibió tratamiento pretrasplante queda reflejado en la Tabla 29. A su vez, se ha subclasificado este grupo de pacientes según cumplieran o no los criterios de Milán y se ha realizado un análisis comparativo de cada una de las variables en ambos grupos.

	Milán	Extra-Milán	<i>p</i>
Número total de pacientes, n (%)	133 (100)	63 (100)	
Invasión microvascular			
Sí	0 (0)	20 (31,7)	<0,001
No	133 (100)	43 (68,3)	
Invasión macrovascular			
Sí	0 (0)	11 (17,5)	0,001
No	133 (100)	52 (82,5)	
Delimitación			
Sí	97 (72,9)	37 (58,7)	0,046
No	36 (27,1)	26 (41,3)	
Satelitosis			
Sí	25 (18,8)	31 (49,2)	<0,001
No	108 (81,2)	32 (50,8)	
Necrosis			
< 60%	52 (39,1)	29 (46)	0,357
≥ 60%	81 (60,9)	34 (54)	
Estadio T			
T1	93 (69,9)	4 (6,3)	
T2	40 (30,1)	50 (79,4)	<0,001
T3 (a + b)	0 (0)	2 (3,2)	
T4	0 (0)	7 (11,1)	
Grado de diferenciación tumoral *	59 (100)	39 (100)	
Bien diferenciado	31 (52,5)	19 (48,7)	0,659
Moderadamente diferenciado	20 (33,9)	12 (30,8)	
Pobremente e indiferenciado	8 (13,6)	8 (20,5)	

* Esta variable estuvo disponible en 98 casos

Tabla 29. Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NEOAD* según criterios de Milán.

Tanto la presencia de invasión vascular como el estadio T, que ofrecieron diferencias estadísticamente significativas, son resultados previstos puesto que van implícitos en la propia definición de criterios de Milán y, por tanto, en la asignación de los pacientes a cada uno de los subgrupos. Las variables *delimitación* y *presencia de satelitos* presentan porcentajes distintos con diferencias estadísticamente significativas en cada uno de los grupos de CHC con/sin criterios de Milán. Tanto el porcentaje de necrosis como el grado de diferenciación tumoral se presentaron en proporciones similares en ambos grupos.

En la Tabla 30 se exponen los resultados del análisis de las variables anatomopatológicas subclasificando a los pacientes en función del tiempo que permanecieron en lista de espera. El tiempo en lista de espera se ha categorizado con punto de corte en 180 días.

Número total de pacientes, n (%)	TIEMPO EN LISTA DE ESPERA		p
	≤ 180 días	> 180 días	
	144 (100)	52 (100)	
Invasión microvascular			
SÍ	13 (9)	7 (13,5)	0,365
NO	131 (91)	45 (86,5)	
Invasión macrovascular			
SÍ	8 (5,6)	3 (5,8)	0,954
NO	136 (94,4)	49 (94,2)	
Delimitación			
SÍ	97 (67,4)	37 (71,2)	0,614
NO	47 (32,6)	15 (28,8)	
Satelitosis			
SÍ	42 (29,2)	14 (26,9)	0,759
NO	102 (70,8)	38 (73,1)	
Necrosis			
< 60%	59 (41)	22 (42,3)	0,867
≥ 60%	85 (59)	30 (57,7)	
Estadio T			
T1	73 (50,7)	24 (46,1)	0,808
T2	65 (45,1)	25 (48,1)	
T3 (a + b)	2 (1,4)	0 (0)	
T4	4 (2,8)	3 (5,8)	
Grado de diferenciación tumoral *	62 (100)	36 (100)	
Bien diferenciado	32 (51,6)	18 (50)	0,630
Moderadamente diferenciado	21 (33,9)	11 (30,6)	
Pobremente e indiferenciado	9 (14,5)	7 (19,4)	

* Esta variable estuvo disponible en 98 casos

Tabla 30. Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NEOAD* según el tiempo en lista de espera.

No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables anatomopatológicas en función del tiempo en lista de espera.

En la Tabla 31 se exponen los resultados del análisis de las variables anatomopatológicas subclasificando a los pacientes en función del valor de la AFP preoperatoria categorizada con punto de corte en 400 ng/ml. La determinación de esta variable corresponde al momento justo antes de la realización del trasplante y el dato estuvo disponible en 171 (87,2%) pacientes del grupo *NEOAD*.

Número total de pacientes, n (%)	ALFAFETOPROTEÍNA PREOPERATORIA		p
	< 400 ng/ml 157 (100)	≥ 400 ng/ml 14 (100)	
Invasión microvascular			
Sí	13 (8,3)	6 (42,9)	< 0,001
No	144 (91,7)	8 (57,1)	
Invasión macrovascular			
Sí	8 (5,1)	3 (21,4)	0,017
No	149 (94,9)	11 (78,6)	
Delimitación			
Sí	112 (71,3)	4 (28,6)	0,001
No	45 (28,7)	10 (71,4)	
Satelitosis			
Sí	45 (28,7)	3 (21,4)	0,564
No	112 (71,3)	11 (78,6)	
Necrosis			
< 60%	63 (40,1)	8 (57,1)	0,216
≥ 60%	94 (59,9)	6 (42,9)	
Estadio T			
T1	73 (46,5)	6 (42,9)	0,005
T2	79 (50,3)	4 (28,6)	
T3 (a + b)	1 (0,6)	1 (7,1)	
T4	4 (2,5)	3 (21,4)	
Grado de diferenciación tumoral *	79 (100)	10 (100)	
Bien diferenciado	42 (53,2)	3 (30)	0,034
Moderadamente diferenciado	26 (32,9)	2 (20)	
Pobremente e indiferenciado	11 (13,9)	5 (50)	

* Esta variable estuvo disponible en 89 casos.

Tabla 31. Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NEOAD* según los niveles de alfafetoproteína preoperatoria.

Se observaron diferencias significativas entre el valor de la AFP preoperatoria y la presencia de invasión vascular, la ausencia de delimitación, el estadio T y el grado de diferenciación tumoral.

En la Tabla 32 se exponen los resultados del análisis de las variables anatomopatológicas subclasificando a los pacientes en función del tipo de QETA utilizada para el tratamiento pretrasplante del CHC.

Número total de pacientes, n (%)	QETA		p
	Convencional 126 (100)	DEB doxorubicina 45 (100)	
Invasión microvascular			
Sí	13 (10,3)	5 (11,1)	1,000
No	113 (89,7)	40 (88,9)	
Invasión macrovascular			
Sí	7 (5,6)	3 (6,7)	1,000
No	119 (94,4)	42 (93,3)	
Delimitación			
Sí	86 (68,3)	32 (71,1)	0,659
No	40 (31,7)	13 (28,9)	
Satelitosis			
Sí	36 (28,6)	15 (33,3)	0,600
No	90 (71,4)	30 (66,7)	
Necrosis			
< 60%	69 (54,8)	29 (64,4)	0,217
≥ 60%	57 (45,2)	16 (35,6)	

Tabla 32. Comparación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular del grupo *NEOAD* según el tipo de QETA utilizada.

No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables anatomopatológicas en función del tipo de QETA utilizada.

4.5. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO NEOAD Y EL GRUPO NO-NEOAD

En la Tabla 33 se comparan las principales variables de los grupos de pacientes que han recibido tratamiento pretrasplante y los que no lo han recibido.

Número total de pacientes, n (%)	Grupo NEOAD	Grupo NO-NEOAD	p
	196 (100)	139 (100)	
Función hepática			
Child A	110 (56,1)	34 (24,5)	<0,001
Child B	62 (31,6)	39 (28)	
Child C	19 (9,7)	62 (44,6)	
MELD (mediana, RIC)	11 (8-16)	15 (11-19)	< 0,001
Etiología de la cirrosis			
VHC +	139 (70,9)	83 (59,7)	0,033
VHC -	57 (29,1)	56 (40,3)	
AFP preoperatoria*			
< 400 ng/ml	171 (100)	130 (100)	0,125
≥ 400 ng/ml	157 (91,8)	125 (96,2)	
	14 (8,2)	5 (3,8)	
Tiempo entre el diagnóstico y el TH, meses (media, DE)	12,5 (13,4)	5,8 (6,2)	<0,001
Tiempo en lista de espera, meses (media, DE)	4,4 (3,8)	4,3 (3,6)	0,898
Criterios de Milán (AP)			
Sí	133 (67,9)	91 (65,5)	0,647
No	63 (32,1)	48 (34,5)	
Estadio T (AP)			
T1	97 (49,5)	65 (46,8)	0,957
T2	90 (45,9)	67 (48,2)	
T3a	2 (1)	2 (1,4)	
T3b	7 (3,6)	5 (3,6)	
T4	0 (0)	0 (0)	
Grado de diferenciación (AP) **			
Bien diferenciado	98 (100)	95 (100)	0,001
Moderadamente diferenciado	50 (51)	52 (54,7)	
Pobremente e indiferenciado	32 (32,6)	35 (36,8)	
Invasión macrovascular (AP)			
Sí	16 (16,3)	8 (8,4)	0,594
No	185 (94,4)	133 (95,7)	
Invasión microvascular (AP)			
Sí	20 (11,2)	17 (12,2)	0,560
No	176 (89,8)	122 (87,8)	
Delimitación (AP)			
Sí	134 (68,4)	97 (69,8)	0,782
No	62 (31,6)	42 (30,2)	
Satelitosis (AP)			
Sí	56 (28,6)	31 (22,3)	0,197
No	140 (77,7)	108 (71,4)	
Necrosis (AP)			
< 60%	81 (41,3)	123 (88,5)	0,001
≥ 60%	115 (58,7)	16 (11,5)	

* Esta variable estuvo disponible en 301 casos

** Esta variable estuvo disponible en 193 casos

Tabla 33. Comparación de variables en función del tratamiento pretrasplante. MELD: Model for End-Stage Liver Disease. AFP: alfafetoproteína. AP: anatomopatológica.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con CHC del *grupo NEOAD* y los del *grupo NO-NEOAD* en las siguientes variables: función hepática de los receptores (calculada tanto por el sistema Child-Pugh como por el sistema MELD), etiología de la cirrosis por VHC, tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CHC y el trasplante, grado de diferenciación tumoral y presencia de necrosis tumoral.

4.6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DE LOS HEPATOCOLANGIOMAS DE LA SERIE

El examen anatomopatológico reveló la presencia de 7 (2,1%) hepatocolangiomas, considerados preoperatoriamente mediante las pruebas de imagen como CHC. De estos 7 hepatocolangiomas, 3 (42,9%) recibieron tratamiento antes del trasplante y 4 (57,1%) no.

En la Tabla 34 se compara los hepatocolangiomas según los criterios de Milán radiológicos.

Criterios de Milán radiológicos en el diagnóstico	Criterios de Milán radiológicos antes del trasplante			Total	p
	Sí	No	Incidental		
Sí	5 (83,3)	0 (0)	0 (0)	5 (71,4)	0,030
No	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	
Incidental	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (14,3)	
Total	6 (100)	0 (0)	1 (100)	7 (100)	

Tabla 34. Comparación del hepatocolangioma según criterios de Milán radiológicos.

Un paciente del grupo *NEOAD* con CHC fuera de criterios de Milán en el momento del diagnóstico, pasó a cumplir criterios de Milán radiológicos antes del trasplante y tras el tratamiento preoperatorio.

La mediana de los niveles de AFP en sangre antes de la realización del trasplante fue de 44,1 ng/ml (RIC 6-50). El valor mínimo registrado de AFP fue de 5 ng/ml, mientras que el máximo fue de 199 ng/ml.

En la Tabla 35 se describen las características anatomopatológicas de los hepatocolangiocarcinomas de la serie.

	HEPATOCOLANGIOCARCINOMA
Número total de pacientes, n (%)	7 (100)
Número de nódulos (mediana, RIC)	1 (1-4)
Tamaño del nódulo mayor (mm) (mediana, RIC)	40 (28-50)
Suma del diámetro total de los nódulos (mm) (mediana, RIC)	45 (28-88)
Criterios de Milán (AP)	
Sí	6 (85,7)
No	1 (14,3)
Estadio T (AP)	
T1	6 (85,7)
T2	1 (14,3)
T3a/T3b/T4	0 (0)
Grado de diferenciación tumoral (AP)	
Bien diferenciado	4 (57,1)
Moderadamente diferenciado	2 (28,6)
Pobrementemente diferenciado o Indiferenciado	1 (14,3)
Invasión microvascular (AP)	
Sí	0 (0)
No	7 (100)
Invasión macrovascular (AP)	
Sí	0 (0)
No	7 (100)
Delimitación (AP)	
Sí	3 (43)
No	4 (57)
Satelitosis (AP)	
Sí	2 (28,6)
No	5 (71,4)
Necrosis (AP)	
< 60%	7 (100)
≥ 60%	0 (0)

Tabla 35. Descripción de las características del hepatocolangiocarcinoma.
AP: anatomopatológica.

4.7. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE

El tratamiento inmunosupresor se basó, en la mayoría de los casos (92,2%), en el uso de uno de los dos inhibidores de la calcineurina (tacrolimus en el 53,4% y ciclosporina en el 38,8% de los pacientes) en combinación con esteroides e inhibidores de la síntesis de purinas (azatioprina y micofenolato-mofetil).

Un total de 26 pacientes (7,8%) recibieron tratamiento con inhibidores de la síntesis de purinas únicamente.

En 41 pacientes (12,2%) se utilizaron inhibidores mTOR como monoterapia o junto con otros inmunosupresores, 24 (7,2%) de ellos tenían CHC extra-Milán en el estudio anatomopatológico y los 17 (5,1%) restantes cumplían criterios de Milán.

4.8. SEGUIMIENTO DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE

Todos los pacientes de la serie ($n = 335$) se siguieron una mediana de tiempo de 3,8 años (RIC 2,1-6,5) y una media de 4,2 años (DE 3).

La mediana de seguimiento en tiempo completo (exitus o recidiva) fue de 17,13 meses (RIC 3,9-41,3) y la media de 24,6 meses (DE 25,2). La mediana de seguimiento en tiempo incompleto (datos censurados) fue de 64,33 meses (RIC 41,6-90,8) y la media de 67,6 meses (DE 32,3) (Figura 9).

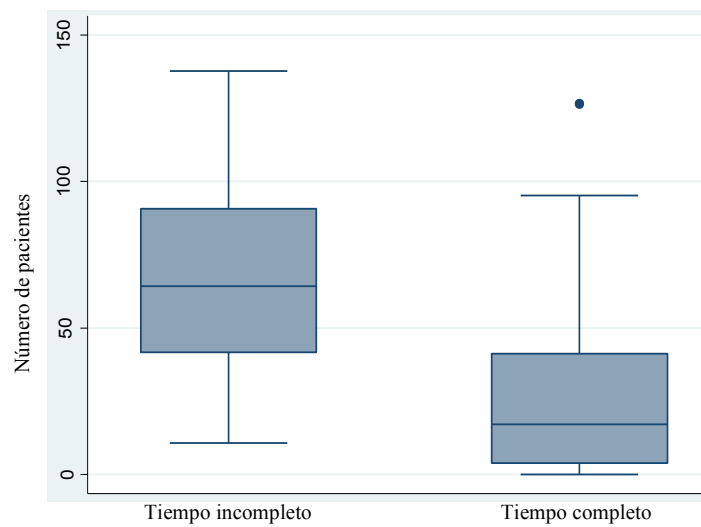


Figura 9. Tiempo de seguimiento de los receptores de la serie.

4.9. MORBILIDAD PRECOZ DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE Y TUMORES *DE NOVO*

Respecto a la morbilidad precoz del trasplante, un total de 8 pacientes (2,4%) precisaron un nuevo TH inmediato debido a fallo primario del injerto (4 casos) y a trombosis de la arteria hepática (4 casos). De los cuatro pacientes que presentaron trombosis arterial, 3 no habían recibido tratamiento pretrasplante y uno sí, una sesión de QETA DEB doxorubicina.

Un total de 24 (7,2%) pacientes presentaron tumores *de novo* durante su seguimiento tras el trasplante, siendo el cáncer de pulmón (37,5%) el más frecuente (Tabla 36).

Número de pacientes, n (%)	TUMORES <i>DE NOVO</i>
	24 (100)
Pulmón	9 (37,5)
Orofaringe	2 (8,3)
Páncreas	2 (8,3)
Recto	2 (8,3)
Linfoma	2 (8,3)
Cerebral	1 (4,2)
Mama	1 (4,2)
Colon	1 (4,2)
Vejiga	1 (4,2)
Próstata	1 (4,2)
Leucemia	1 (4,2)
Indiferenciado	1 (4,2)

Tabla 36 . Tumores *de novo* en los receptores de la serie.

4.10. MORTALIDAD DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE

Un total de 126 (37,6%) pacientes con CHC trasplantados fallecieron. El 18,2% de los mismos (n=23) fallecieron durante el postoperatorio inmediato mientras que el 81,7% (n=103) restante murieron durante el seguimiento.

En la Tabla 37 se describen las principales causas de mortalidad de los receptores de la serie.

Número de pacientes, n (%)	MORTALIDAD	
	PRECOZ	TARDÍA
	23 (100)	103 (100)
Fracaso multiorgánico	10 (44,5)	15 (14,6)
Shock séptico	5 (21,7)	6 (5,8)
Insuficiencia respiratoria	2 (8,7)	12 (11,6)
Causa cardiológica	2 (8,7)	5 (4,9)
Descompensación de cirrosis <i>de novo</i>	2 (8,7)	13 (12,6)
Shock hipovolémico	2 (8,7)	0 (0)
Progresión de la enfermedad tumoral	0 (0)	37 (35,9)
Accidente cerebrovascular	0 (0)	4 (3,9)
Rechazo crónico	0 (0)	3 (2,9)
Pancreatitis aguda	0 (0)	1 (1)
Causa desconocida	0 (0)	7 (6,8)

Tabla 37 . Causas de mortalidad de los receptores de la serie.

La principal causa de mortalidad precoz fue el fracaso multiorgánico (44,5%) seguida por el shock séptico (21,7%). En cambio, la progresión de la enfermedad tumoral (35,9%) ocasionó la mayoría de las muertes durante el seguimiento.

4.11. PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

En la Tabla 38 se muestran las diferencias observadas entre los pacientes clasificados por criterios radiológicos pretrasplante y los obtenidos con el estudio anatomopatológico de las piezas del explante.

Criterios de Milán radiológicos	Criterios de Milán anatomopatológicos			<i>p</i>	Kappa (grado de acuerdo)
	Sí	No	Total		
Sí	183 (81,7)	72 (64,9)	255 (76,1)	< 0,001	0,178 (62,9%)
No	13 (5,8)	28 (25,3)	41 (12,2)		
CHC Incidental	28 (12,5)	11 (9,9)	39 (11,6)		
Total	224 (100)	111 (100)	335 (100)		

Tabla 38. Comparación radiológica y anatomopatológica del carcinoma hepatocelular según criterios de Milán.

Se observó una significativa discordancia clasificando los CHC según criterios de Milán, entre la evaluación por prueba de imagen realizada antes del trasplante y la evaluación realizada en la pieza de hepatectomía tras el mismo ($p < 0,001$).

Entre los CHC que cumplían criterios de Milán radiológicos ($n=255$), 72 tumores no cumplían criterios de Milán en el estudio anatomopatológico. Además, un total de 39 CHC no conocidos radiológicamente se evidenciaron en el estudio histológico. El porcentaje total de infraestadificación radiológica, por tanto, fue del 33,1% ($n=111$). Entre los pacientes infraestadificados por las pruebas radiológicas ($n=111$), 45 (40,5%) eran del grupo *NEOAD* y 66 (59,5%) del grupo *NO-NEOAD*.

En cambio, entre los CHC fuera de criterios de Milán radiológicos, 13 tumores sí que cumplieron criterios de Milán en el estudio anatomopatológico. El porcentaje de sobreestadificación radiológica de la serie fue del 5,8%. Entre los pacientes sobreestadificados por las pruebas radiológicas ($n=13$), 7 (53,8%) eran del grupo *NEOAD* y 6 (46,2%) del grupo *NO-NEOAD*.

La Tabla 39 muestra el estudio bivariable de las variables preoperatorias relacionadas con la infraestadificación radiológica del CHC de los receptores de la serie.

Variable	Infraestadificación		p	Odds ratio (OR)	IC95%
	Sí (n=111)	No (n=224)			
Tiempo en lista de espera, meses (media, DE)	4,4 (3,7)	4,3 (3,7)	0,75	1,00	0,95-1,07
Tiempo entre el diagnóstico de CHC y el trasplante, meses (media, DE)	7,2 (8,6)	10,9 (12,5)	< 0,001	0,99	0,91-0,98
Tiempo entre la última prueba de imagen y el trasplante, meses (media, DE)	3,2 (3,6)	2,2 (1,8)	< 0,001	1,18	1,07-1,30
Tratamiento pretrasplante					
Sí	45 (40,5%)	151 (67,4%)	< 0,001	0,33	0,17-0,65
No	66 (59,5%)	73 (32,6%)			
Tamaño nódulo mayor (mm) (media, DE)*	19,9 (18,5)	28,7 (13)	< 0,001	0,96	0,94-0,98
Nódulos (número absoluto) (media, DE)*	0,9 (0,9)	1,4 (0,8)	< 0,001	0,45	0,31-0,66
Invasión macrovascular *					
Sí	1 (0,9%)	2 (0,9%)	0,994	1,00	0,97-1,06
No	110 (99,1%)	222 (99,1%)			

* Variables radiológicas observadas en el momento del diagnóstico del CHC

Tabla 39. Análisis bivariable de las variables relacionadas con la infraestadificación radiológica del carcinoma hepatocelular.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables preoperatorias: tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CHC y el TH, tiempo transcurrido entre la última prueba radiológica realizada preoperatoriamente y el TH, el tratamiento pretrasplante, el tamaño del nódulo mayor y el número total de nódulos tumorales. No se observó relación significativa del tiempo de permanencia en lista de espera ni de la presencia de invasión macrovascular radiológica con la infraestadificación radiológica.

4.12. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DE LA RECIDIVA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

4.12.1. Momento de aparición de la recidiva tumoral

Durante su seguimiento, 42 (12,5%) pacientes presentaron recidiva del CHC, siendo ésta diagnosticada a los 17,7 meses (RIC 8,4-26,4) de mediana tras el TH.

La Tabla 40 describe la incidencia de recidiva tumoral en función del tiempo de seguimiento postrasplante.

Tiempo libre de enfermedad	Recidiva		P
	Sí (n=42)	No (n=293)	
0-3 meses	0	335	
3-6 meses	6	329	
6-12 meses	9	320	< 0,001
1-2 años	13	307	
> 2 años	14	293	

Tabla 40. Recidiva tumoral en función del tiempo.

El 66,7% (n=28) de las recidivas tumorales ocurrieron en los primeros dos años del trasplante.

Se observaron 4,1 recidivas tumorales por cada 100 pacientes en el primer año de seguimiento, y 2,4 recidivas tumorales por cada 100 pacientes en el 5º año de seguimiento tras el trasplante. La tasa de recidiva a los 5 años fue del 13,5% (Figura 10 y Tabla 41).

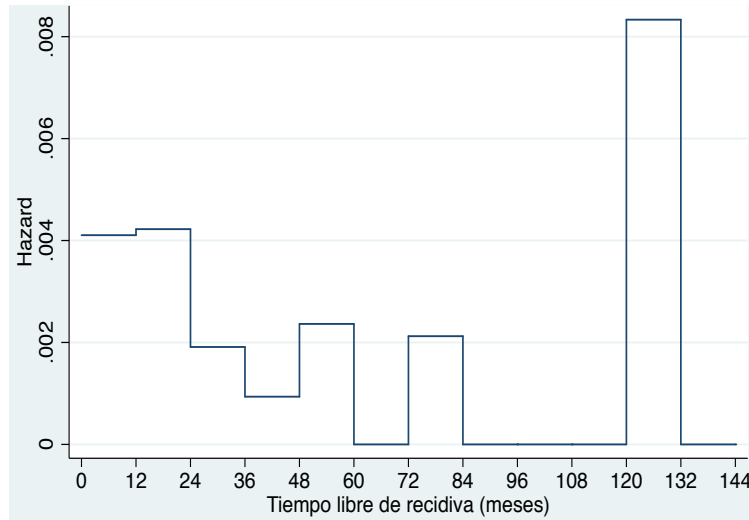


Figura 10. Función de incidencia de recidiva tumoral.

Tiempo de seguimiento (meses)	Hazard ratio (HR)	IC 95%
0-12	0,0041	0,0020-0,0062
12-24	0,0042	0,0019-0,0065
24-36	0,0019	0,0002-0,0036
36-48	0,0009	0,0000-0,0022
48-60	0,0024	0,0000-0,0047
60-72	0,0000	--
72-84	0,0021	0,0000-0,0051
84-96	0,0000	--
96-108	0,0000	--
108-120	0,0000	--
120-132	0,0083	0,0000-0,0246
132-144	0,0000	--

Tabla 41. Probabilidad de recidiva tumoral en función del tiempo.

4.12.2. Localización y tratamiento de la recidiva tumoral

El 16,5% de los pacientes del *grupo NEOAD* presentaron recidiva tumoral frente al 6,5% de los del *grupo NO-NEOAD*, con diferencias significativas ($p=0,005$).

En la Tabla 42 se describe la localización de la recidiva en ambos grupos de pacientes estudiados.

Número total de pacientes, n (%)	Datos n (%)	<i>Grupo NEOAD</i>	<i>Grupo NO-NEOAD</i>	<i>p</i>
	335 (100)	196 (100)	139 (100)	
Recidiva				
NO	293 (87,4)	163 (83,2)	130 (93,5)	0,005
SI	42 (12,5)	33 (16,8)	9 (6,5)	
Ósea	7 (16,7)	6 (18,2)	1 (11,1)	
Hepática	7 (16,7)	6 (18,2)	1 (11,1)	
Pulmonar	5 (11,9)	3 (9,1)	2 (22,2)	
Suprarrenal	3 (7,1)	3 (9,1)	0 (0)	
Otras combinaciones	20 (47,6)	15 (45,5)	5 (55,6)	

Tabla 42. Localización de la recidiva tumoral en ambos grupos de pacientes.

La localización de la recidiva única más frecuente fue la ósea ($n = 7$) junto con la hepática ($n = 7$) y seguida de la pulmonar ($n = 5$).

La recidiva del CHC se trató mediante quimioterapia en 7 casos (16,7%), cirugía en 6 (14,2%), radioterapia en 3 (7,1%), sorafenib como única terapia en 3 pacientes (0,9%) y RF en 1 caso (2,4%). En los 22 (52,4%) casos restantes se combinaron las terapias anteriores.

4.12.3. Relación de las variables clínicas y morfológicas del carcinoma hepatocelular con la recidiva tumoral

En la Tabla 43 se presentan los resultados del análisis bivariable entre distintas variables clínicas del receptor y anatomopatológicas del CHC.

Variable	Recidiva		p	HR	IC95%
	Sí (n=42)	No (n=293)			
Edad (media, DE)	58,7 (7,1)	56,7 (7,3)	0,101	1,04	0,99-1,09
Sexo					
Hombre	34 (80,9)	245 (83,6)	0,665	1,20	0,53-2,71
Mujer	8 (19,1)	48 (16,4)			
Cirrosis hepática VHC +					
Sí	32 (76,2)	191 (65,2)	0,269	1,50	0,73-3,07
No	10 (23,8)	102 (34,8)			
Función hepática (Child)					
A	27 (64,3)	117 (41,2)	0,013	0,23	0,15-0,35
B	10 (23,8)	91 (32,0)			
C	5 (11,9)	76 (26,8)			
MELD (media, DE)	13,1 (7,7)	14 (6,8)	0,413	0,97	0,93-1,02
Tiempo en lista de espera, meses (media, DE)	3,8 (2,9)	4,4 (3,8)	0,282	0,94	0,85-1,04
Tratamiento pretrasplante					
Sí	33 (78,6)	163 (55,6)	0,005	2,92	1,37-6,23
No	9 (21,4)	130 (44,4)			
AFP pretrasplante (media, DE)	558,7 (1763,9)	79,9 (289,5)	< 0,001	1,00	1,00-1,00
AFP pretrasplante	34 (100)	267 (100)			
< 1000 ng/ml	31 (91,2)	264 (98,9)	0,005	9,47	2,88-31,11
≥ 1000 ng/ml	3 (8,8)	3 (1,1)			
Criterios de Milán (AP)					
Sí	19 (45,2)	205 (70)	0,001	0,35	0,18-0,67
No	23 (54,8)	88 (30,0)			
Estadio T (AP)					
T1	16 (38,1)	146 (49,8)	0,161	0,10	0,06-0,18
T2	21 (50)	136 (46,4)			
T3 (a + b)	1 (2,4)	3 (1,0)			
T4	4 (9,5)	8 (2,7)			
Grado de diferenciación tumoral (AP)	25 (100)	168 (100)			
Bien diferenciado	11 (44)	91 (54,2)	0,003	0,12	0,06-0,22
Moderadamente diferenciado	5 (20)	62 (36,9)			
Pobremente e indiferenciado	9 (36)	15 (8,9)			
Invasión microvascular (AP)					
Sí	12 (28,6)	25 (8,5)	< 0,001	4,28	1,98-9,30
No	30 (71,4)	268 (91,5)			
Invasión macrovascular (AP)					
Sí	5 (11,9)	12 (4,1)	0,031	3,16	1,10-9,15
No	37 (88,1)	281 (95,9)			
Delimitación (AP)					
Sí	21 (50)	210 (71,6)	0,004	0,39	0,20-0,75
No	21 (50)	83 (28,3)			
Satelitosis (AP)					
Sí	21 (50)	66 (22,5)	< 0,001	3,43	1,78-6,63
No	21 (50)	227 (77,5)			
Necrosis ≥ 60% (AP)					
Sí	19 (45,2)	112 (38,2)	0,383	1,33	0,70-2,54
No	23 (54,8)	181 (61,8)			

Tabla 43. Análisis bivariable de las variables relacionadas la recidiva tumoral.
AFP: alfafetoproteína. AP: anatomopatológica.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento pretrasplante, niveles elevados de AFP preoperatoria, no cumplir criterios de Milán anatomopatológicos, el grado de diferenciación tumoral pobre e indiferenciado, la presencia de invasión micro y macrovascular, la ausencia de delimitación tumoral y la presencia de satelitosis tumoral.

Respecto al grado de diferenciación tumoral, la mayor diferencia en riesgo de recidiva se apreció en los CHC pobremente diferenciados e indiferenciados. El RR de recidiva en los tumores pobremente diferenciados o indiferenciados es de 3,48 (IC95% 1,63-7,44) respecto a los tumores bien diferenciados.

4.12.4. Relación de los niveles de alfafetoproteína pretrasplante con la recidiva tumoral

En la Tabla 44 se describe el número de recidivas según los valores de AFP preoperatoria, tomando como punto de corte el valor 400 ng/ml.

AFP preoperatoria*	Recidiva		
	Sí	No	
< 400 ng/ml	28 (82,4)	254 (95,1)	282 (93,7)
≥ 400 ng/ml	6 (17,6)	13 (4,9)	19 (6,3)
Total (%)	34 (100)	267 (100)	301 (100)

* Esta variable estuvo disponible en 301 casos

Tabla 44. Recidiva tumoral según niveles de alfafetoproteína preoperatoria (punto de corte 400 ng/ml).
AFP: alfafetoproteína.

El 82,35% de las recidivas se observaron en pacientes con niveles de AFP preoperatoria < 400 ng/ml.

El valor de la AFP preoperatoria con punto de corte de 400 ng/ml tiene un alta especificidad (95,13%) pero baja sensibilidad (17,65%) para la predicción de recidiva (Tabla 45).

AFP preoperatoria con punto de corte en 400 ng/ml		IC95%
Sensibilidad	17,7 %	8,35-33,51
Especificidad	95,1 %	91,85-97,13
Valor predictivo positivo	31,6 %	15,36-54
Valor predictivo negativo	99,1 %	86,02-93,04

Tabla 45. Valor pronóstico de la alfafetoproteína preoperatoria (punto de corte 400 ng/ml).
AFP: alfafetoproteína.

En la Tabla 46 se describe el número de recidivas según los valores de AFP preoperatoria, tomando como punto de corte el valor 1000ng/ml.

AFP preoperatoria*	Recidiva		
	Sí	No	
< 1000 ng/ml	31 (91,2)	264 (98,9)	295 (98)
≥ 1000 ng/ml	3 (8,8)	3 (1,1)	6 (2)
Total (%)*	34 (100)	267 (100)	301 (100)

* Esta variable estuvo disponible en 301 casos

Tabla 46. Recidiva tumoral según niveles de alfafetoproteína preoperatoria (punto de corte 1000 ng/ml).
AFP: alfafetoproteína.

El 91,18% de las recidivas se observaron en pacientes con niveles de AFP preoperatoria < 1000 ng/ml.

El valor de la AFP preoperatoria con punto de corte de 1000 ng/ml tiene una alta especificidad (98,88%) pero baja sensibilidad (8,82%) para la predicción de recidiva (Tabla 47).

AFP preoperatoria con punto de corte en 1000 ng/ml		IC95%
Sensibilidad	8,8 %	3,05-22,96
Especificidad	98,9 %	96,75-99,62
Valor predictivo positivo	50 %	18,76-81,24
Valor predictivo negativo	89,5 %	85,47-92,5

Tabla 47. Valor pronóstico de la alfafetoproteína preoperatoria (punto de corte 1000 ng/ml).
AFP: alfafetoproteína.

La AFP preoperatoria, considerada como variable cuantitativa continua, se asoció de forma estadísticamente significativa con la recidiva tumoral ($p=0,027$). Al trazar la curva ROC con sensibilidad y especificidad para cada punto de corte, se obtuvo un resultado de área bajo la curva de 0,665 lo que indica una capacidad discriminativa pobre (Figura 11).

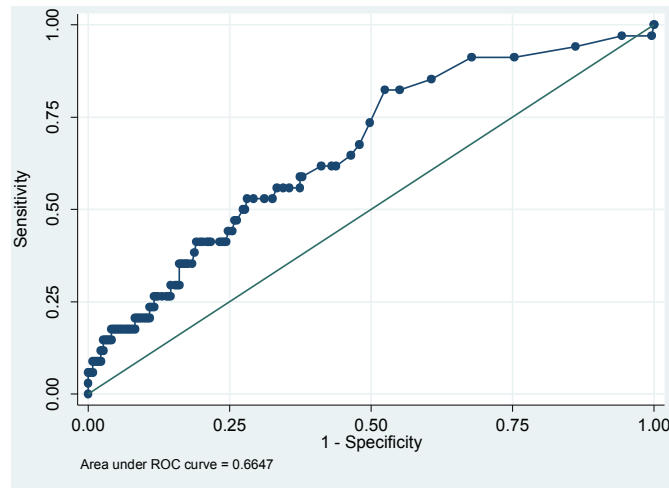


Figura 11. Sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteína preoperatoria para predecir la recidiva tumoral.

A partir del punto de corte de AFP preoperatoria superior a 1000 ng/ml, la sensibilidad y especificidad se mantienen constantes (Figura 12).

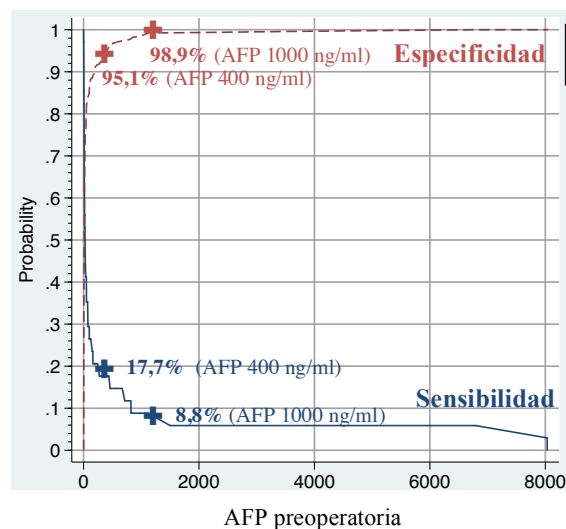


Figura 12. Evolución de la sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteína preoperatoria para predecir la recidiva tumoral.

En la Tabla 48 se compara el valor medio de la AFP sérica antes y después del tratamiento pretrasplante entre los pacientes del grupo *NEOAD* que presentaron recidiva tumoral respecto a los casos en los que no se detectó recidiva en el seguimiento tras el trasplante.

Número de pacientes, n (%)	Valor medio de AFP sérica (DE)			p
	Antes del tratamiento pretrasplante	Después del tratamiento pretrasplante	Cambio de la AFP con el tratamiento pretrasplante	
Recidivados (n=19) (14,3)	207,2 (270,9)	532 (1548,7)	-324,8 (1340,0)	0,969
No recidivados (n=114) (85,7)	157,1 (749,4)	105,42 (395,2)	51,7 (404,0)	

Total (n=133)(100)*

* Esta variable estuvo disponible sólo en 133 casos de los 196 tratados

Tabla 48. Relación entre los cambios de alfafetoproteína preoperatoria y la recidiva tumoral.
AFP: alfafetoproteína.

La media de los niveles de AFP preoperatoria aumentaron tras el tratamiento pretrasplante en el grupo de pacientes tratados y con recidiva tumoral (n=19), mientras que en el grupo de pacientes tratados y sin recidiva (n=114) la media de los niveles de AFP disminuyó tras el tratamiento, sin alcanzar la significación estadística (p=0,969).

4.12.5. Relación de la respuesta al tratamiento pretrasplante con la recidiva tumoral

En la Tabla 49 se describe la relación entre la recidiva tumoral y los CHC clasificados por criterios de Milán radiológicos.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA TRAS EL TRATAMIENTO	Recidiva tumoral		Total (n=196)	p	HR	IC95%
	Sí (n=33)	No (n=163)				
Criterios de Milán					1,74	0,24 -12,84
Sí	26 (78,8)	133 (81,6)	159 (81,1)	0,376	1	
No	1 (3)	12 (7,4)	13 (6,6)			
Downstaging	6 (18,2)	18 (71)	24 (12,3)		3,13	0,38-25,99

Tabla 49. Relación de la clasificación Milán de los carcinomas hepatocelulares tratados y la recidiva tumoral.

Se observaron más recidivas en los pacientes del grupo *downstaging* (18,2%) que en aquellos con CHC extra-Milán tras el tratamiento pretrasplante (3%), sin diferencias significativas (p=0,376).

4.12.6. Relación del tratamiento inmunosupresor con inhibidores mTOR con la recidiva tumoral

La Tabla 50 describe el riesgo de recidiva en función del tratamiento con inhibidores mTOR subclasificando a los pacientes según criterios de Milán del CHC anatomopatológico.

Criterios de Milán		mTOR		Recidiva tumoral		<i>p</i>	HR	IC95%
Sí	n=224 (66,9%)	Sí	n=17 (7,6%)	Sí	n= 5	0,008	5,74	1,77-18,61
				No	n= 12			
		No	n= 207 (92,4%)	Sí	n= 14			
				No	n= 193			
No	n=111 (33,1%)	Sí	n= 24 (21,6%)	Sí	n= 5	0,594	1,01	0,33-3,07
				No	n= 19			
		No	n=87 (78,4%)	Sí	n= 18			
				No	n= 69			

Tabla 50. Recidiva tumoral según tratamiento con inhibidores mTOR

Los pacientes con CHC con criterios de Milán que no fueron tratados con mTOR (n=207) tenían 5,74 veces más riesgo de recidiva tumoral respecto a los tratados con mTOR (n=17) con diferencias significativas.

Entre los pacientes con CHC fuera de criterios de Milán no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la recidiva tumoral y el tratamiento con mTOR.

4.13. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA TRAS TRASPLANTE HEPÁTICO

A continuación se presentan las gráficas de estimación de la función de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier para cada una de las variables estudiadas.

En el análisis de la SG se tienen en cuenta todos los pacientes incluidos en el estudio con exitus durante su seguimiento.

En el análisis de la SLE se tienen en cuenta todos los pacientes incluidos en el estudio con recidiva del CHC o exitus durante su seguimiento.

El tiempo de supervivencia se ha expresado en meses (Figuras 13-80).

4.13.1. Análisis de la supervivencia de los receptores de la serie

La SG de los receptores de la serie fue del 84,7%, 73,4% y 62,5% a 1, 3 y 5 años (Figura 13).

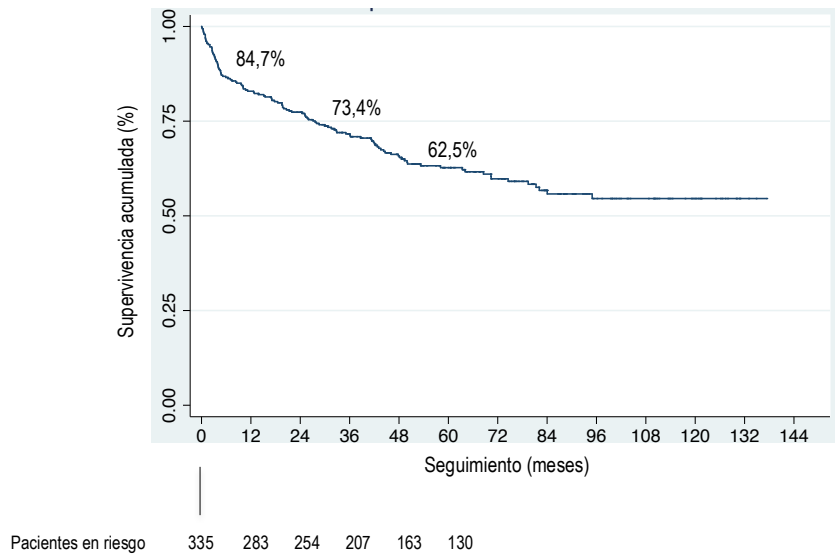


Figura 13. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados.

La SLE de los receptores de la serie fue del 82,1%, 69,9% y 69,9% a 1, 3 y 5 años (Figura 14).

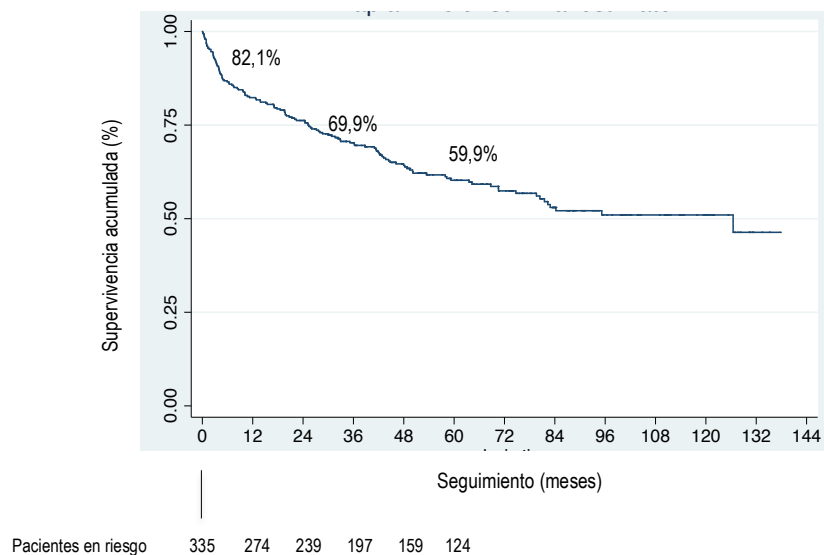


Figura 14. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados.

4.13.2. Análisis de la supervivencia según la edad de los receptores de la serie

Al analizar la asociación con la edad del receptor en el momento del trasplante como variable continua, obtenemos una relación estadísticamente significativa ($p=0,002$), de forma que por cada año de edad, el riesgo de muerte se multiplica por 1,04.

Del mismo modo, por cada año de edad, el riesgo de muerte o recidiva tumoral se multiplica por 1,03 (Tabla 51).

Supervivencia	<i>p</i>	HR	IC95%
Global	0,002	1,04	1,01-1,07
Libre de enfermedad	0,003	1,03	1,01-1,06

Tabla 51. Supervivencia global y libre de enfermedad según la edad.

4.13.3. Análisis de la supervivencia según la etiología de la cirrosis hepática de los receptores de la serie

Los pacientes con infección por virus VHC positivo tienen una SG y una SLE significativamente menores a aquellos con cirrosis hepática de otra etiología (Figuras 15 y 16).

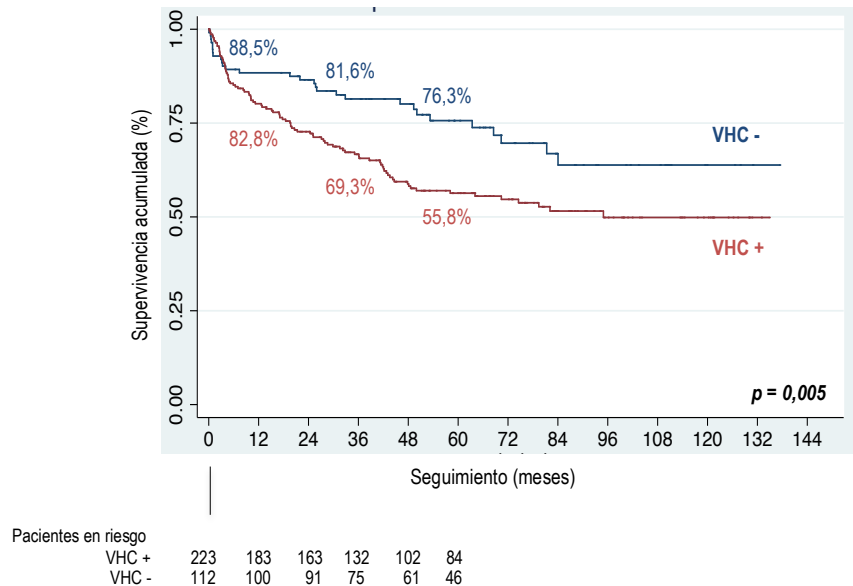


Figura 15. Curva de la SG según la etiología de la cirrosis hepática.

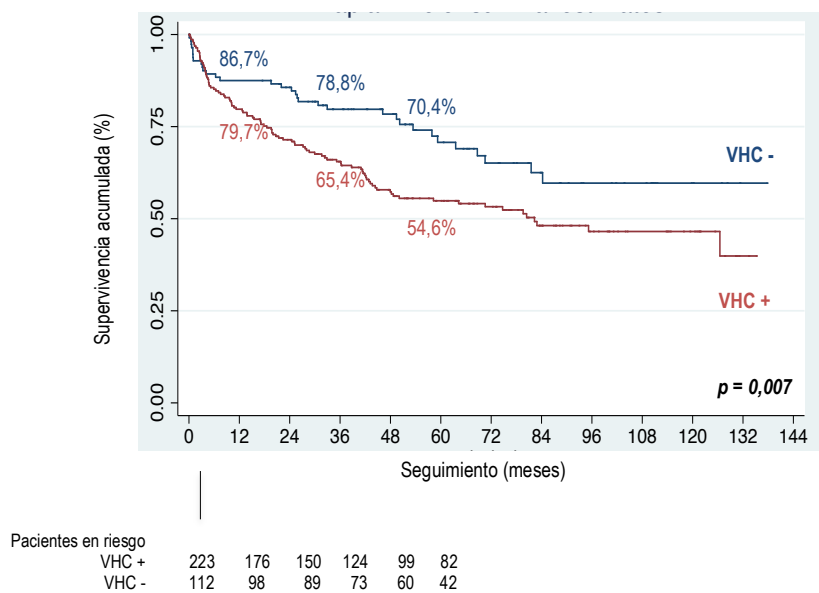


Figura 16. Curva de la SLE según la etiología de la cirrosis hepática.

4.13.4. Análisis de la supervivencia según el tratamiento pretrasplante de los receptores de la serie

Los pacientes del grupo *NEOAD* y los del grupo *NO-NEOAD* tienen una SG y SLE similares, sin diferencias significativas (Figuras 17 y 18).

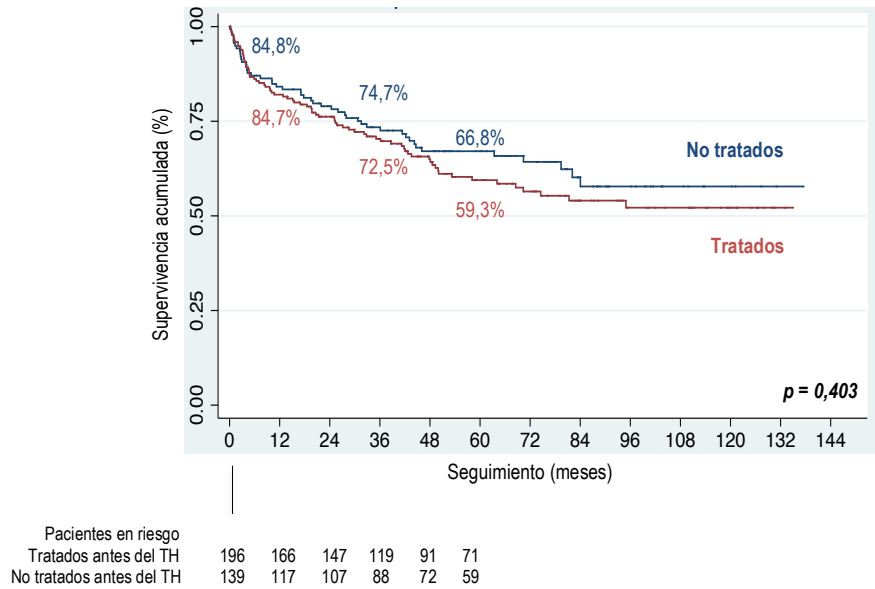


Figura 17. Curva de la SG según el tratamiento pretrasplante.

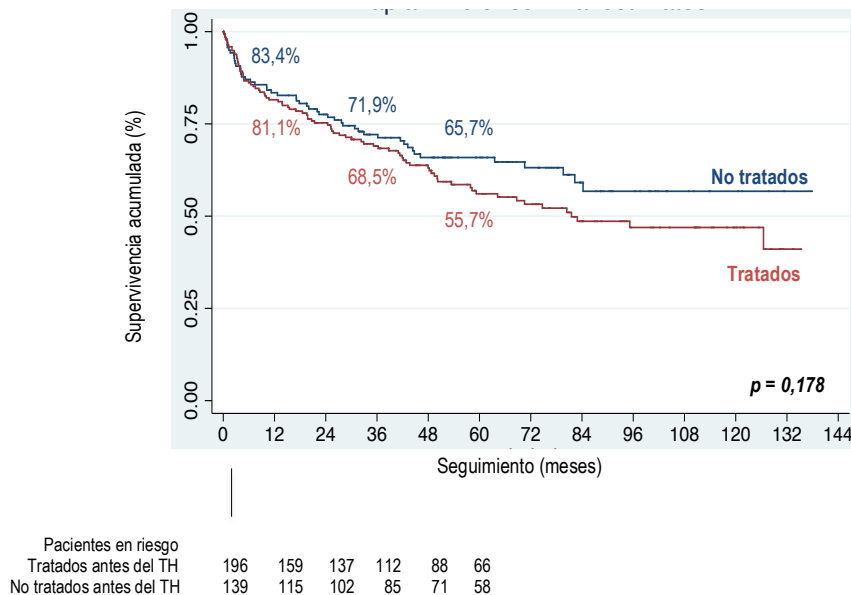


Figura 18. Curva de la SLE según el tratamiento pretrasplante.

4.13.5. Análisis de la supervivencia de los receptores según el tipo de quimioembolización transarterial utilizada en el tratamiento pretrasplante del carcinoma hepatocelular

Los pacientes con CHC tratados preoperatoriamente con QETA convencional y con QETA DEB doxorubicina tienen una SG y SLE similares, sin diferencias significativas (Figuras 19 y 20).

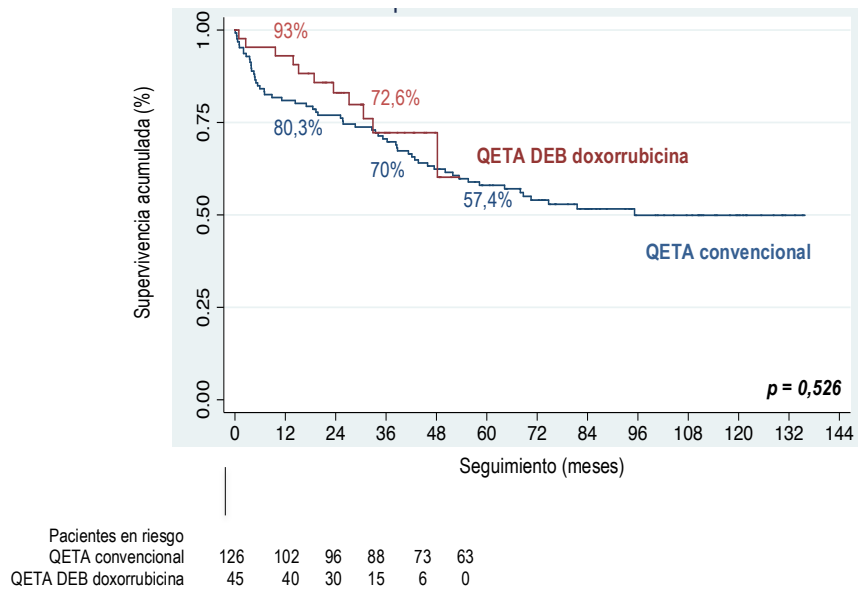


Figura 19. Curva de la SG según el tipo de QETA utilizada.

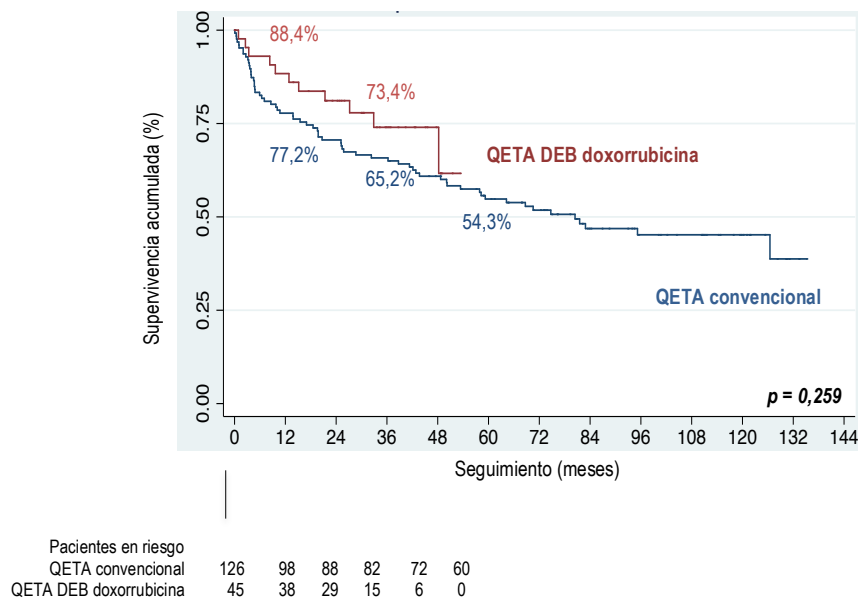


Figura 20. Curva de la SLE según el tipo de QETA utilizada.

4.13.6. Análisis de la supervivencia de los receptores tratados antes del trasplante según criterios de Milán radiológicos

a. Según criterios de Milán radiológicos antes del tratamiento pretrasplante

No se observan diferencias significativas en la SG ni en la SLE entre los pacientes con CHC con criterios de Milán radiológicos antes del tratamiento pretrasplante y aquellos con CHC extra-Milán (Figuras 21 y 22).

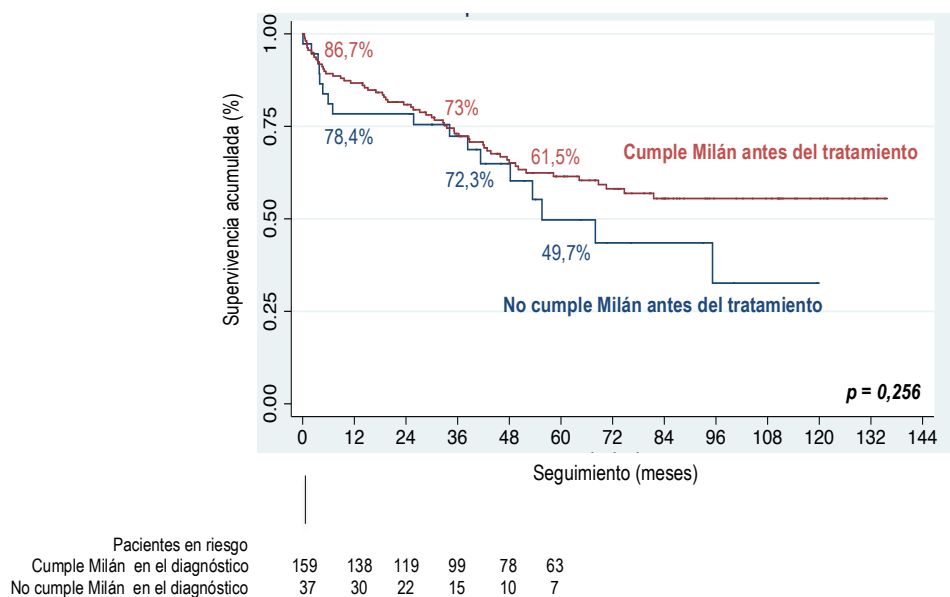


Figura 21. Curva de la SG según los criterios de Milán del carcinoma hepatocelular antes del tratamiento.

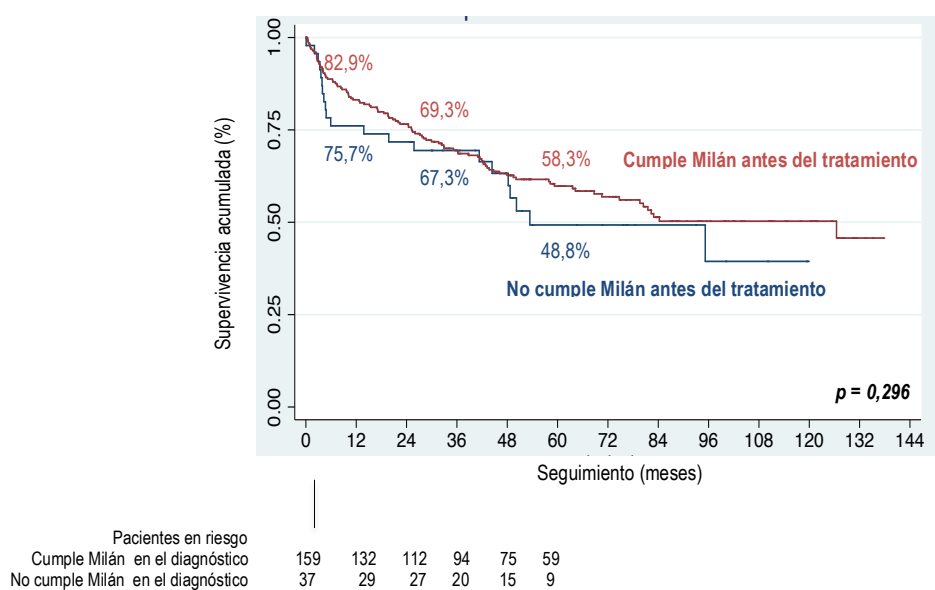


Figura 22. Curva de la SLE según los criterios de Milán del carcinoma hepatocelular antes del tratamiento.

b. Según criterios de Milán radiológicos después del tratamiento pretrasplante

No se observan diferencias significativas en la SG ni en la SLE entre los pacientes con CHC con criterios de Milán radiológicos después del tratamiento pretrasplante y aquellos con CHC extra-Milán (Figuras 23 y 24).

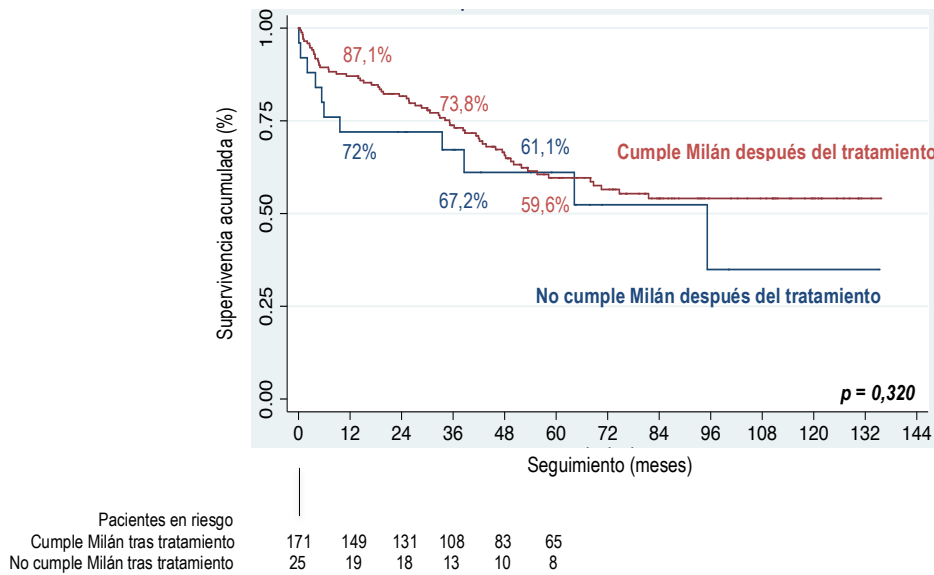


Figura 23. Curva de la SG según los criterios de Milán del carcinoma hepatocelular después del tratamiento.

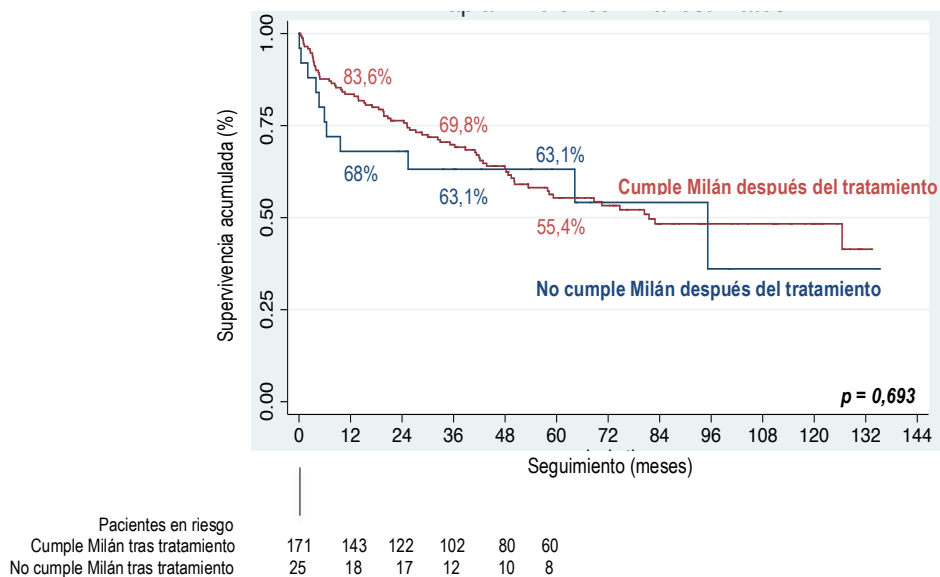


Figura 24. Curva de la SLE según los criterios de Milán del carcinoma hepatocelular después del tratamiento.

c. Según la reducción tumoral radiológica tras el tratamiento pretrasplante

La SG de los pacientes con CHC con criterios de Milán radiológicos antes y después del tratamiento, y la de los pacientes con CHC extra-Milán antes del tratamiento pero que pasan a cumplir criterios de Milán tras el tratamiento pretrasplante (grupo *downstaging*), son superiores durante los primeros 3 años respecto al grupo de pacientes con CHC extra-Milán radiológicos antes y después del tratamiento, pero sin diferencias significativas (Figuras 25 y 26).

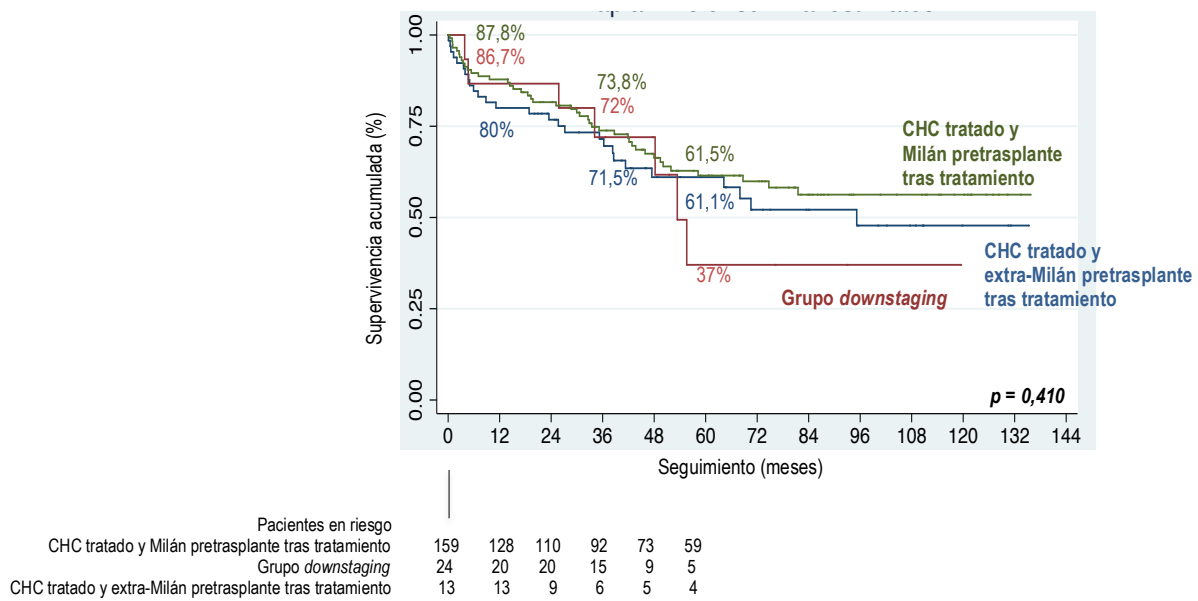


Figura 25. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados según el estadio Milán antes del trasplante.

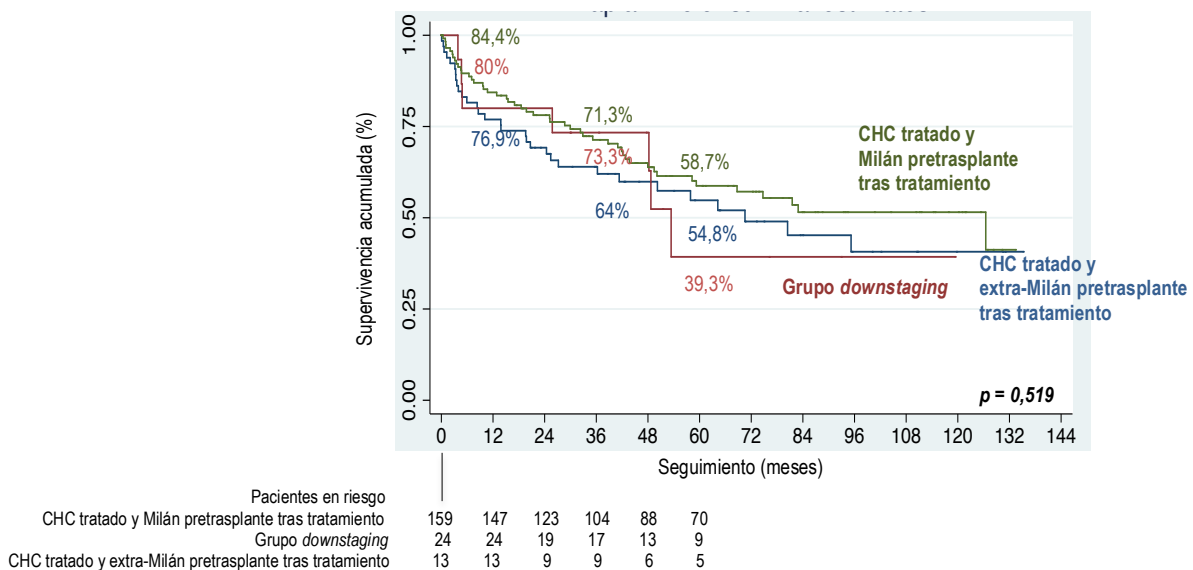


Figura 26. Curva de la SLE de los pacientes con CHC tratados según el estadio Milán antes del trasplante.

4.13.7. Análisis de la supervivencia de los receptores de la serie según tratamiento pretrasplante y criterios de Milán radiológicos

a. Según criterios de Milán radiológicos antes del trasplante

El análisis de la supervivencia de los pacientes clasificados según criterios de Milán, junto con el análisis de la variable tratamiento pretrasplante del CHC, no ofrece diferencias significativas. Es decir, la variable tratamiento no mejora la supervivencia de los pacientes tras el trasplante, en ninguno de los grupos (Figuras 27 y 28).

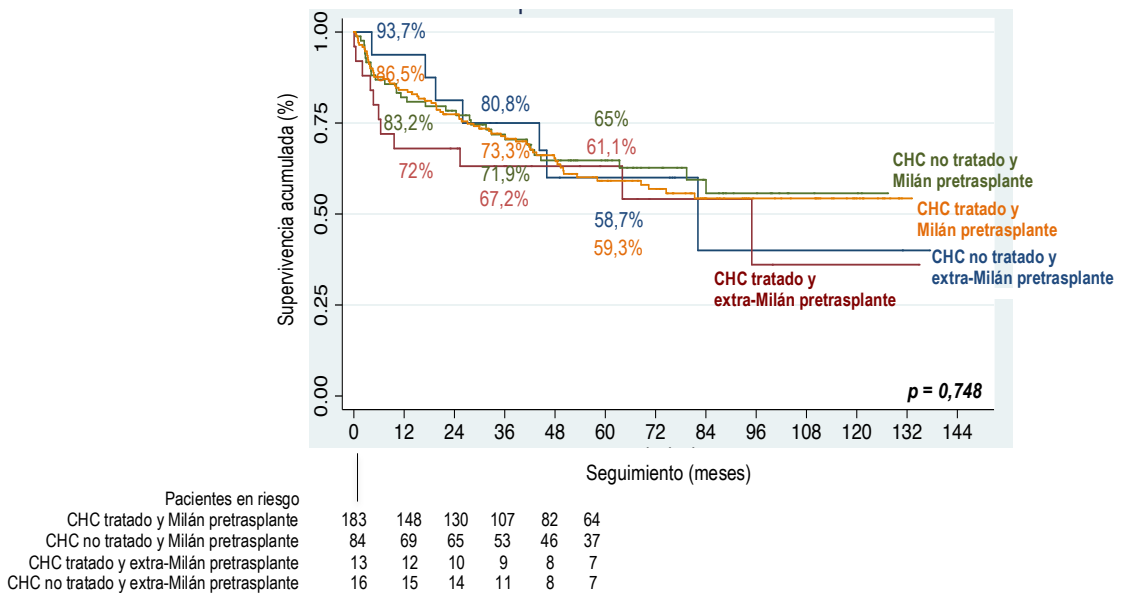


Figura 27. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados y no tratados según el estadio Milán antes del trasplante.

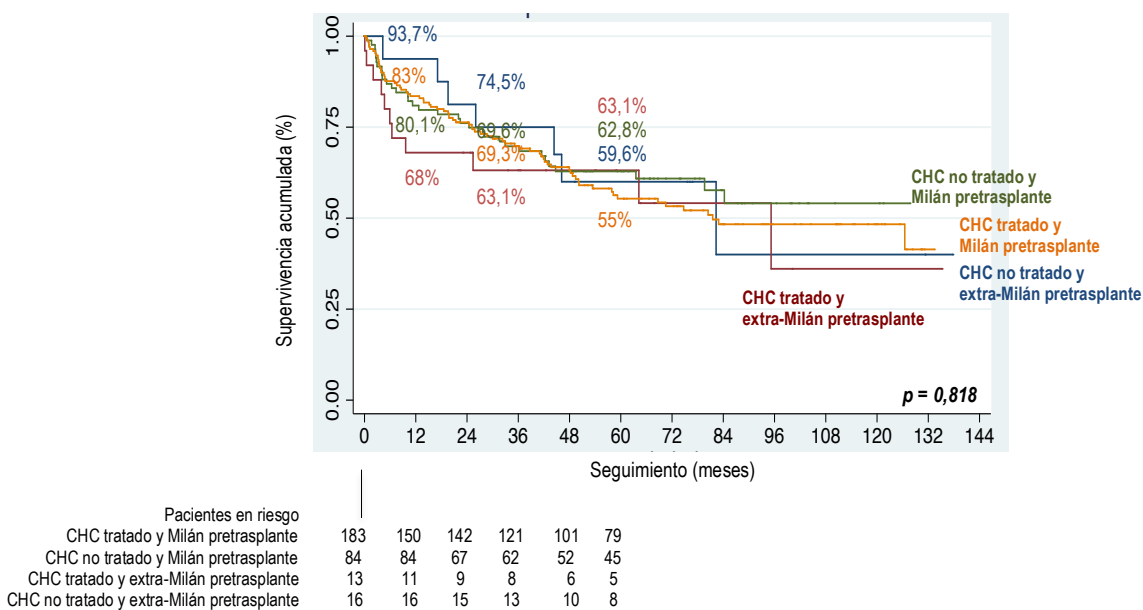


Figura 28. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados y no tratados según el estadio Milán antes del trasplante.

b. Según la reducción tumoral radiológica tras el tratamiento pretrasplante

Tanto la SG como la SLE de los pacientes del grupo *downstaging* es similar durante los 3 primeros años a aquellos con CHC que cumple Milán antes del TH sin haber recibido tratamiento y a los pacientes con CHC que cumple Milán antes del TH y que han sido tratados, pero sin diferencias significativas. A los 5 años, las supervivencias de los pacientes con CHC del grupo *downstaging* desciende al 37% y 39,3% respectivamente (Figuras 29 y 30).

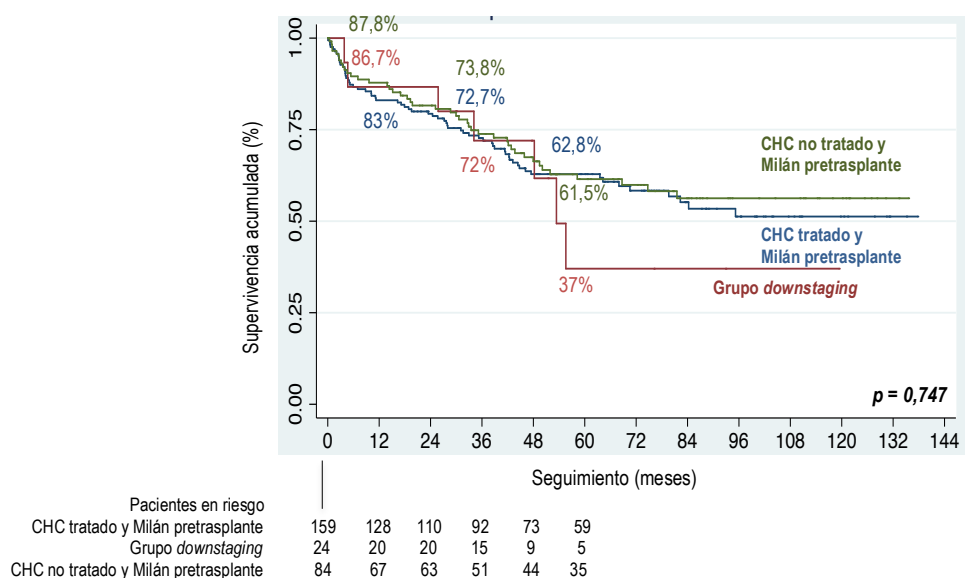


Figura 29. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán, tratados y no tratados antes del trasplante.

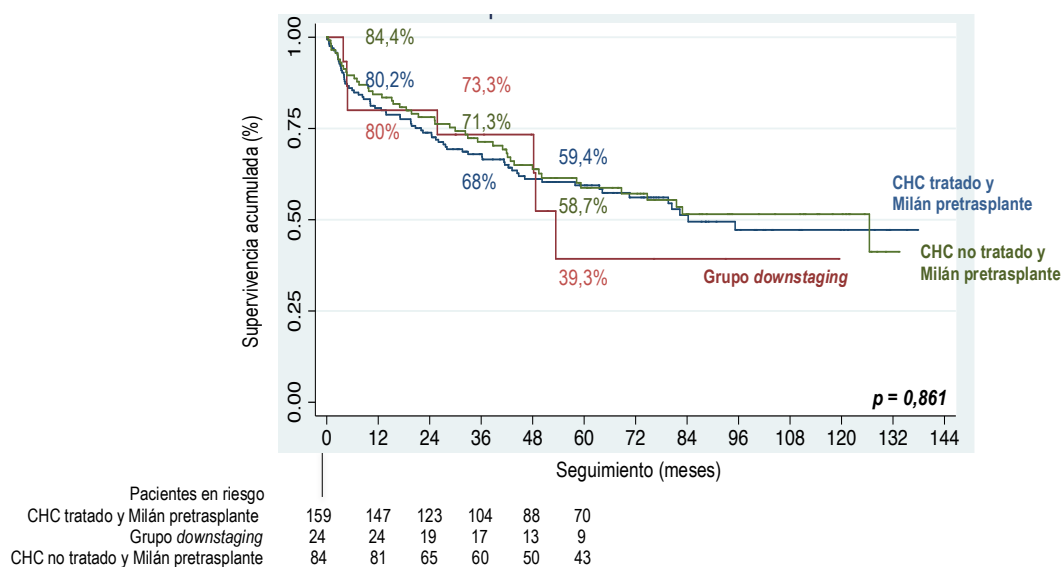


Figura 30. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán, tratados y no tratados antes del trasplante.

4.13.8. Análisis de la supervivencia en función de los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante

a. Según niveles de AFP con punto de corte en 400 ng/ml

La SG y la SLE son menores en pacientes con niveles de AFP preoperatoria ≥ 400 ng/ml, pero sin diferencias estadísticamente significativas (Figuras 31 y 32).

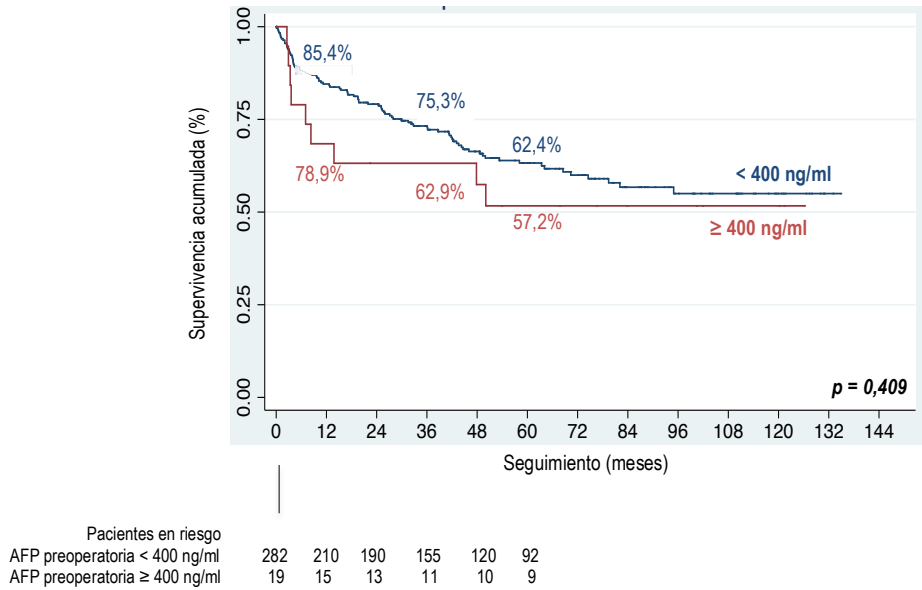


Figura 31. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante (punto de corte = 400 ng/ml).

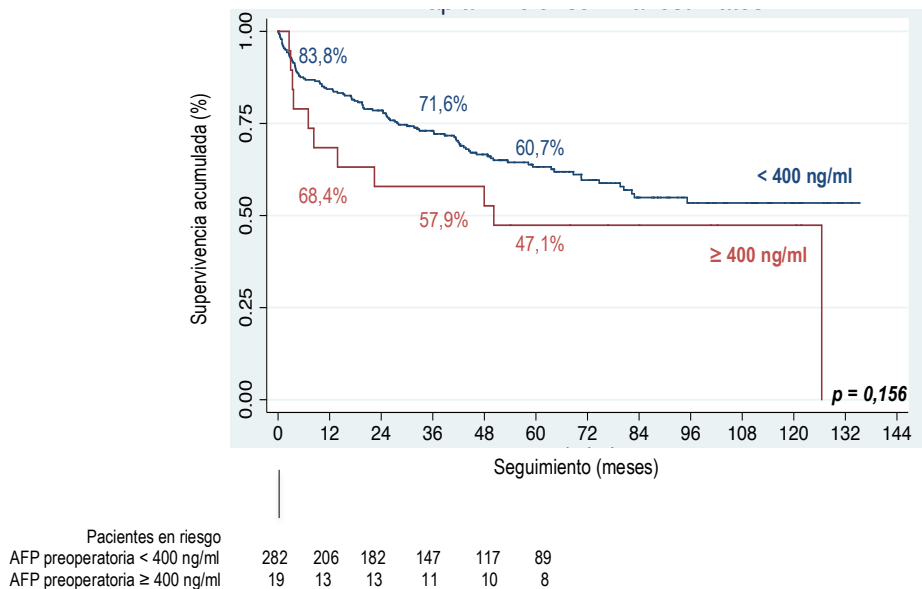


Figura 32. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante (punto de corte = 400 ng/ml).

b. Según niveles de AFP con punto de corte en 1000 ng/ml

La SG y la SLE son significativamente menores en los pacientes con niveles de AFP preoperatoria ≥ 1000 ng/ml (Figuras 33 y 34).

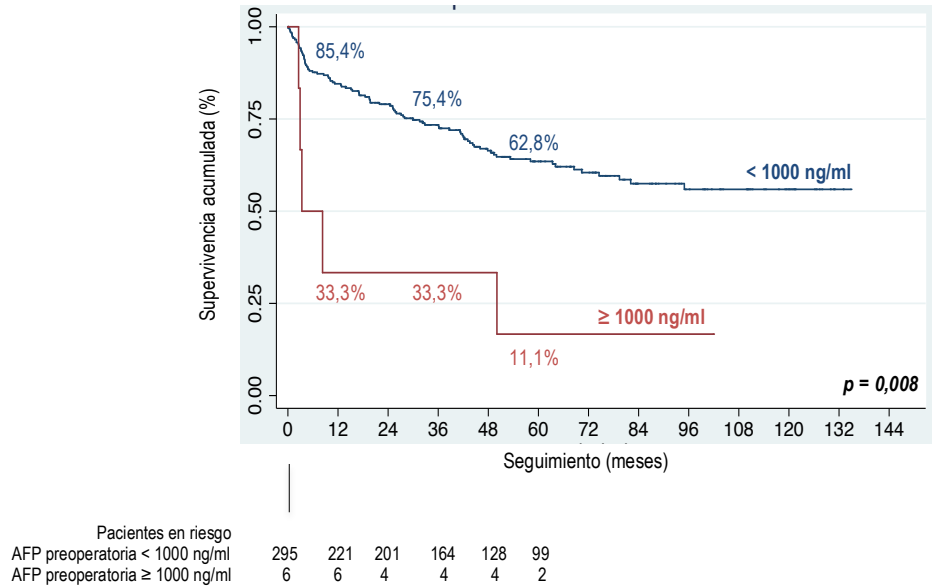


Figura 33. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante (punto de corte = 1000 ng/ml).

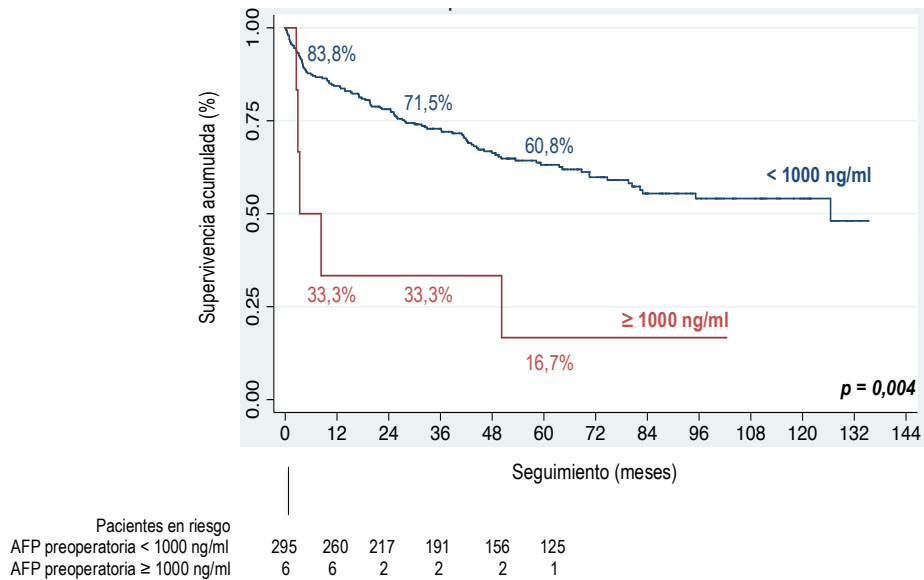


Figura 34. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según los niveles de alfafetoproteína antes del trasplante (punto de corte = 1000 ng/ml).

4.13.9. Análisis de la supervivencia en función del tiempo transcurrido entre la última prueba de imagen y el trasplante

Separamos a los pacientes en dos grupos en función del tiempo transcurrido entre la última prueba radiológica preoperatoria y el TH considerando como punto de corte 90 días (Figuras 35 y 36).

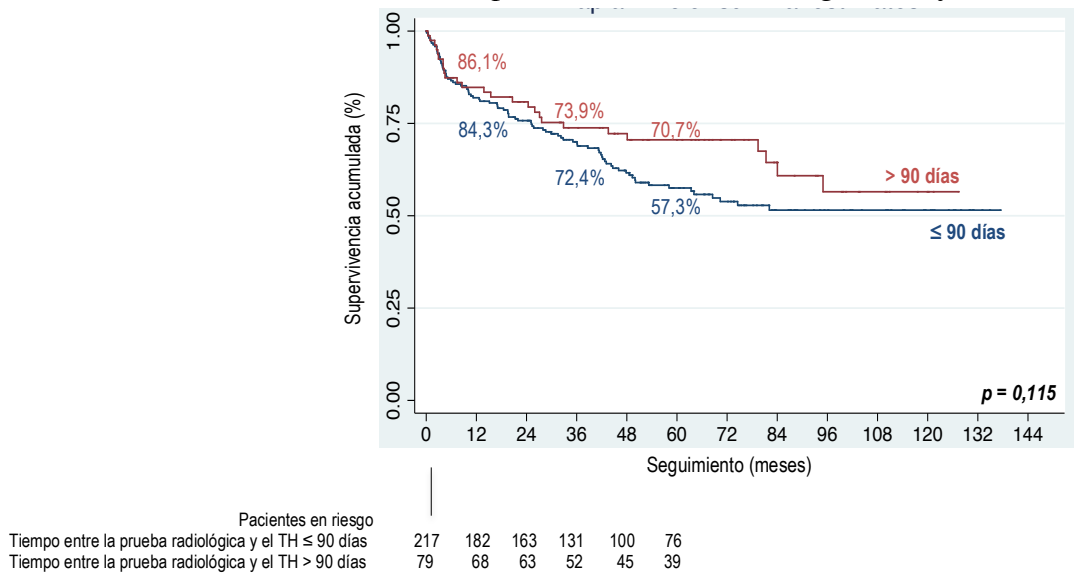


Figura 35. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según el tiempo entre la última prueba radiológica y el trasplante (punto de corte = 90 días).

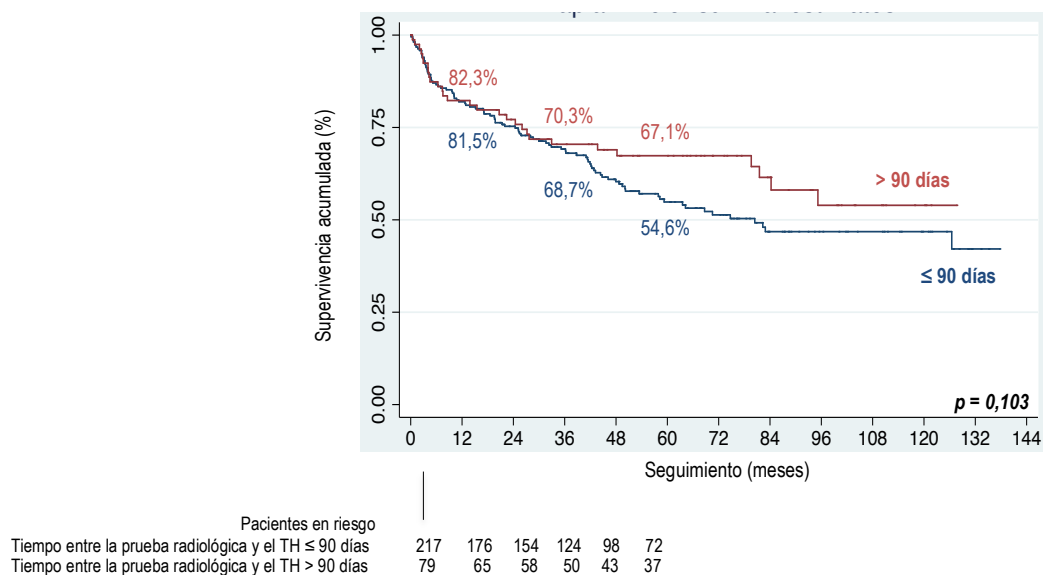


Figura 36. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según el tiempo entre la última prueba radiológica y el trasplante (punto de corte = 90 días).

La SG y la SLE de ambos grupos de pacientes son similares en los primeros 3 años, sin diferencias estadísticamente significativas.

4.13.10. Análisis de la supervivencia en función del tiempo de permanencia en lista de espera para trasplante

Separamos a los pacientes en dos grupos en función del tiempo de permanencia en lista de espera, considerando como punto de corte 180 días (Figuras 37 y 38).

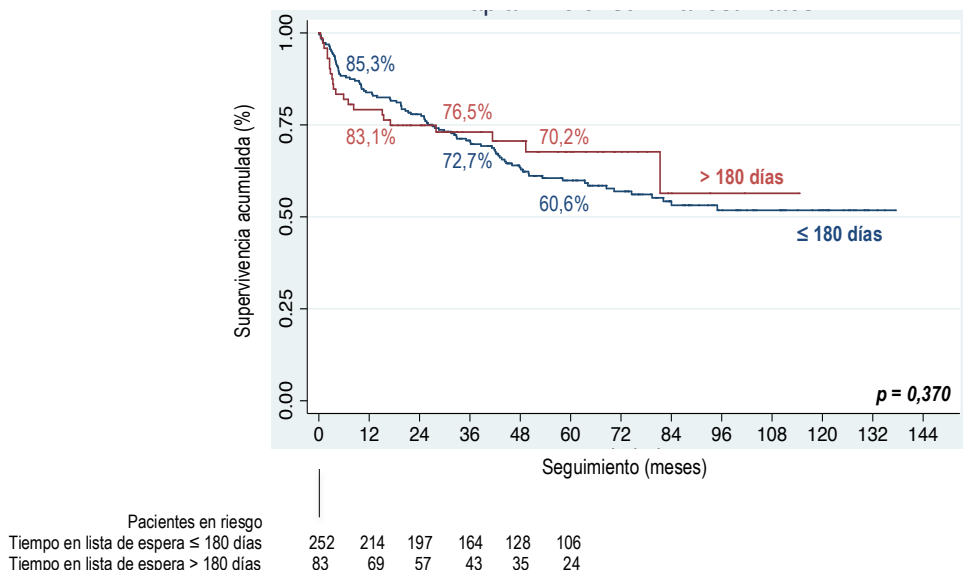


Figura 37. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según el tiempo de permanencia en lista de espera (punto de corte = 180 días).

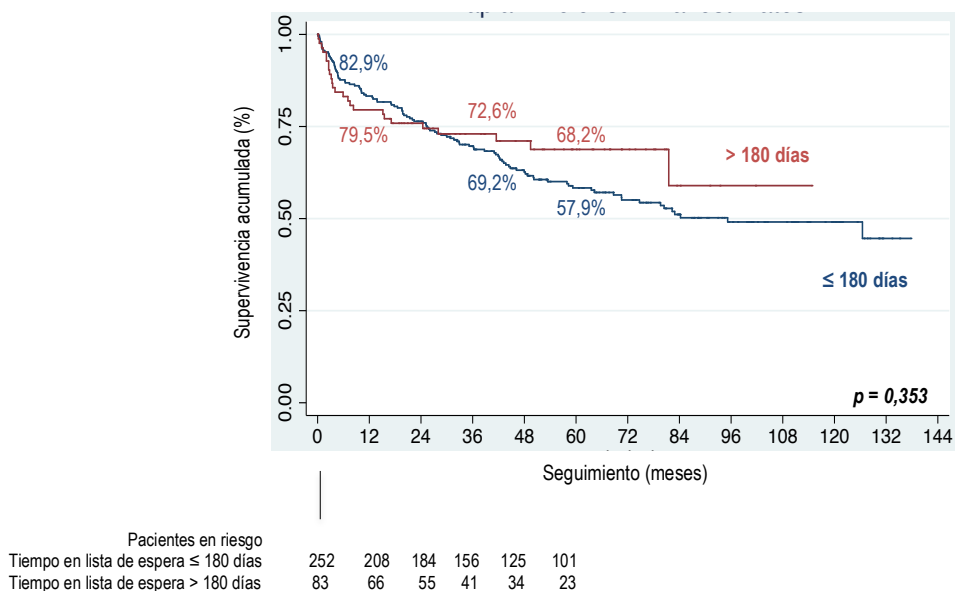


Figura 38. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según el tiempo de permanencia en lista de espera (punto de corte = 180 días).

La SG y la SLE de ambos grupos de pacientes son similares durante los 3 primeros años, pero sin diferencias significativas.

4.13.11. Análisis de la supervivencia en función de criterios de Milán en el estudio anatomopatológico

Los pacientes en los que el estudio anatomopatológico evidenció CHC con criterios de Milán tienen mayor SG ($p=0,130$) que los que tienen tumores que exceden estos criterios, pero sin diferencias significativas. Este resultado se mantiene en la SLE ($p=0,054$), siendo la diferencia muy próxima a la significación estadística (Figuras 39 y 40).

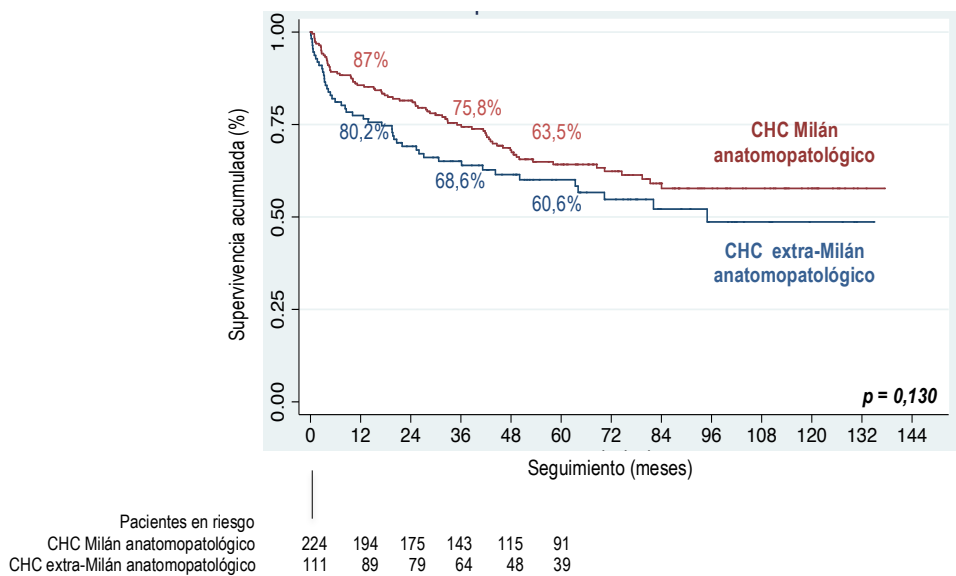


Figura 39. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular según criterios de Milán tras el trasplante.

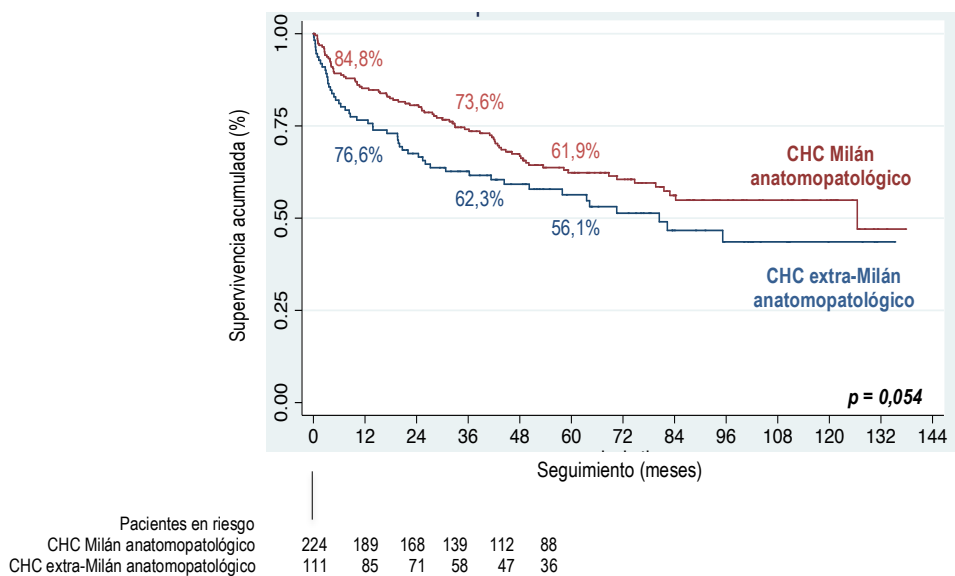


Figura 40. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular según criterios de Milán tras el trasplante.

a. Según el tratamiento pretrasplante en los pacientes con CHC dentro de criterios de Milán

En el grupo de pacientes que cumplen criterios de Milán anatomopatológicos, la SG y la SLE son superiores en aquellos no tratados antes del trasplante respecto a los tratados, pero sin llegar a la significación estadística (Figuras 41 y 42).

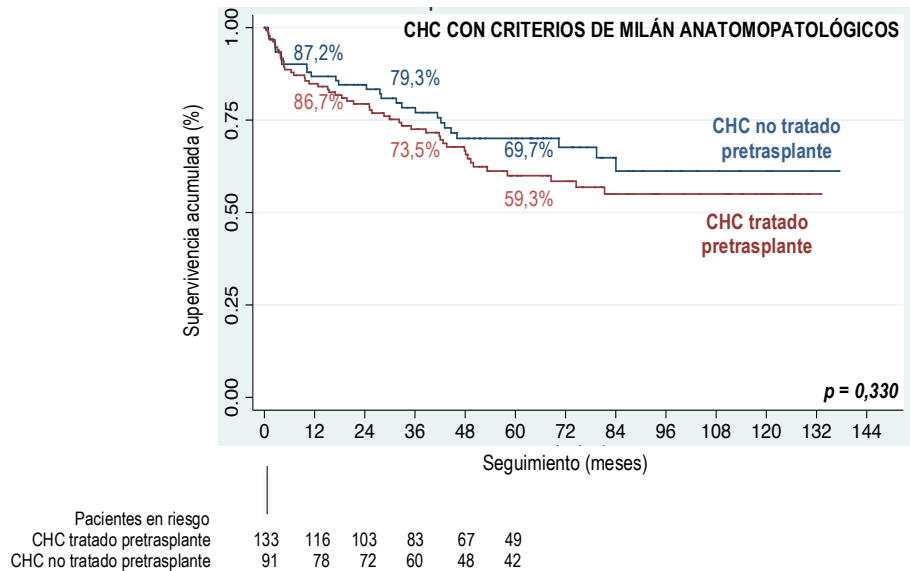


Figura 41. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán anatomopatológicos según el tratamiento antes del trasplante.

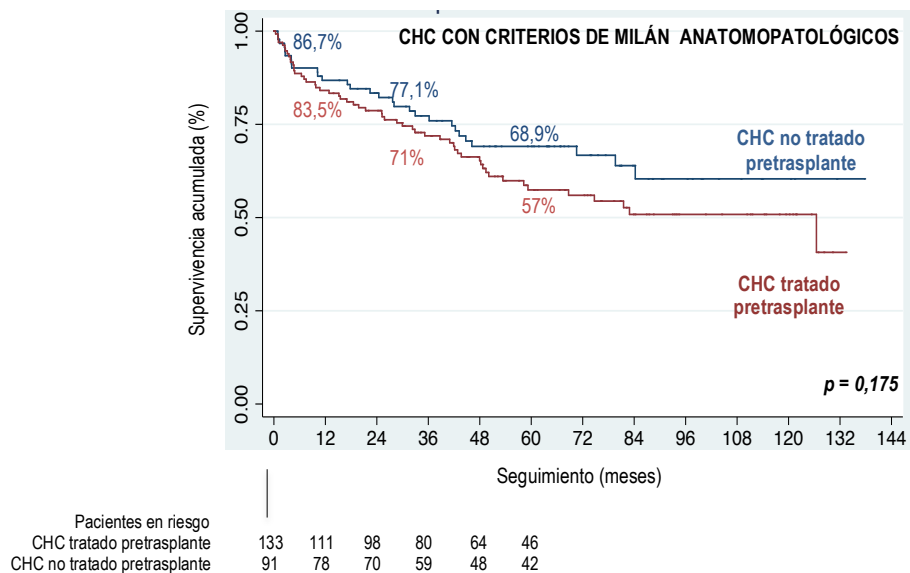


Figura 42. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán anatomopatológicos según el tratamiento antes del trasplante.

b. Según el tratamiento pretrasplante en los pacientes con CHC fuera de criterios de Milán

Entre los pacientes con CHC extra-Milán anatomopatológico, el tratamiento pretrasplante no influye de forma significativa en la SG ni en la SLE (Figuras 43 y 44).

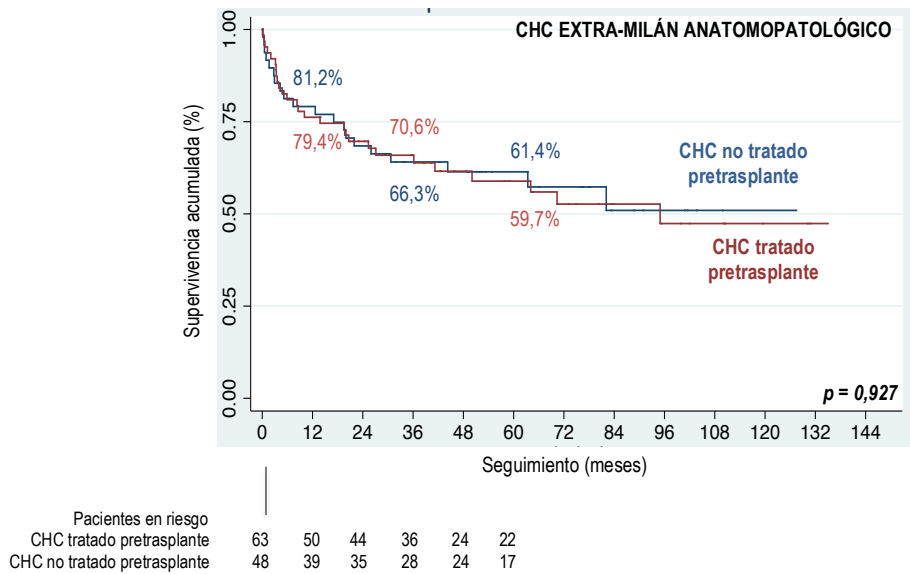


Figura 43. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular extra-Milán anatomopatológico según el tratamiento antes del trasplante.

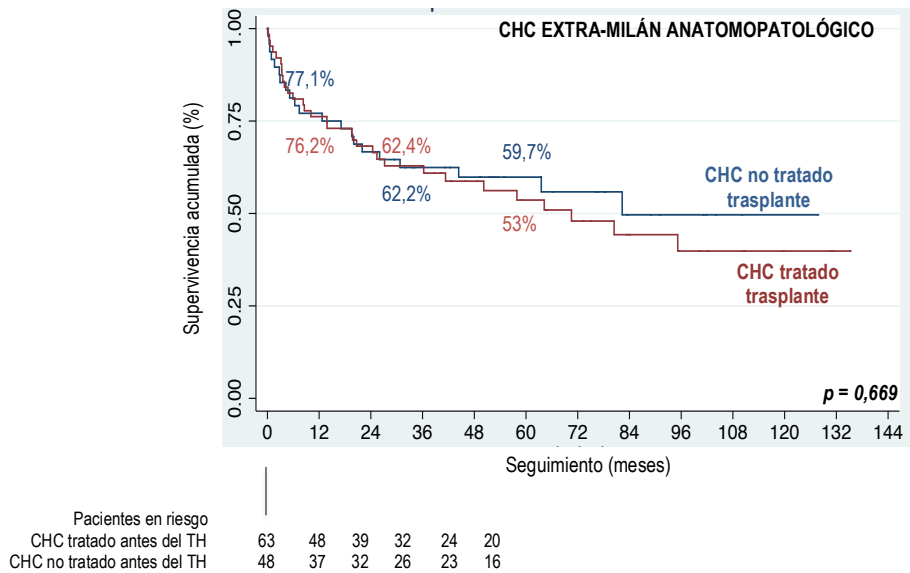


Figura 44. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular extra-Milán anatomopatológico según el tratamiento antes del trasplante.

c. Según la reducción tumoral radiológica tras el tratamiento pretrasplante (*downstaging*) y confirmada en el estudio anatomopatológico

Los pacientes tratados con CHC con criterios de Milán radiológicos y anatomopatológicos tienen una SG y una SLE similar durante los primeros 3 años respecto a aquellos con CHC que pasa a cumplir criterios de Milán radiológico tras el tratamiento pretrasplante (grupo *downstaging*) y lo mantienen en el estudio histológico, pero sin diferencias significativas.

A los 5 años, las supervivencias global y libre de enfermedad de los pacientes con CHC que pasa a cumplir criterios de Milán radiológico tras el tratamiento pretrasplante (grupo *downstaging*) y lo mantienen en el estudio histológico desciende al 36% y 41,2% respectivamente (Figuras 45 y 46).

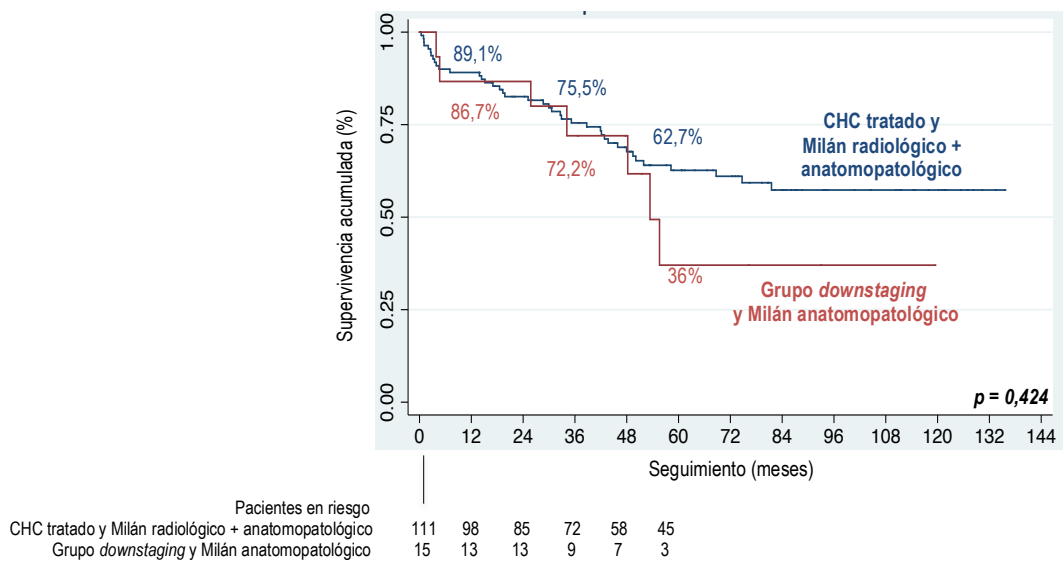
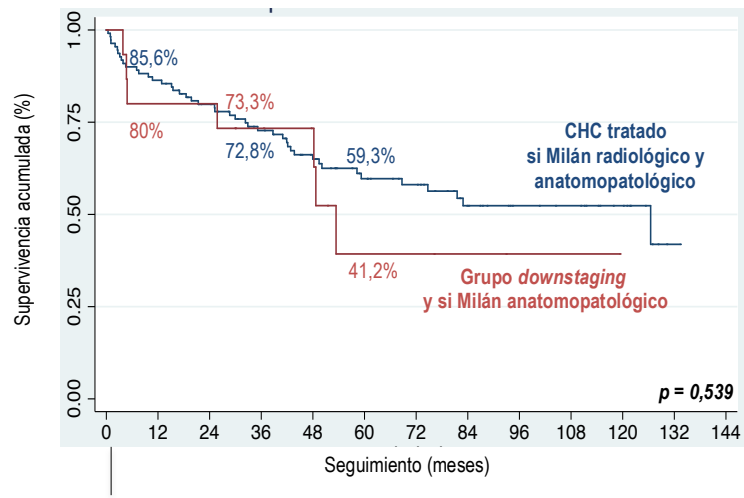


Figura 45. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante y con criterios de Milán radiológicos y anatomopatológicos.



	Pacientes en riesgo					
CHC tratado y Milán radiológico y anatomopatológico	111	95	82	69	55	42
CHC tratado <i>downstaging</i> y Milán anatomopatológico	15	12	9	7	3	2

Figura 46. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante y con criterios de Milán radiológicos y anatomopatológicos.

4.13.12. Análisis de la supervivencia en función del estadio T anatomopatológico del carcinoma hepatocelular

La SG y SLE es significativamente inferior en los pacientes con CHC estadio T3b respecto al resto (Figuras 47 y 48). Si cuantificamos el riesgo en función del estadio, siendo la categoría de referencia los pacientes con tumor en estadio T1 (HR 1,0), vemos que aquellos con CHC estadio T3b presentan un riesgo 3 veces mayor de morir respecto a los pacientes con CHC estadio T1 ($p=0,002$. HR 3,21 IC95%: 1,52-6,78).

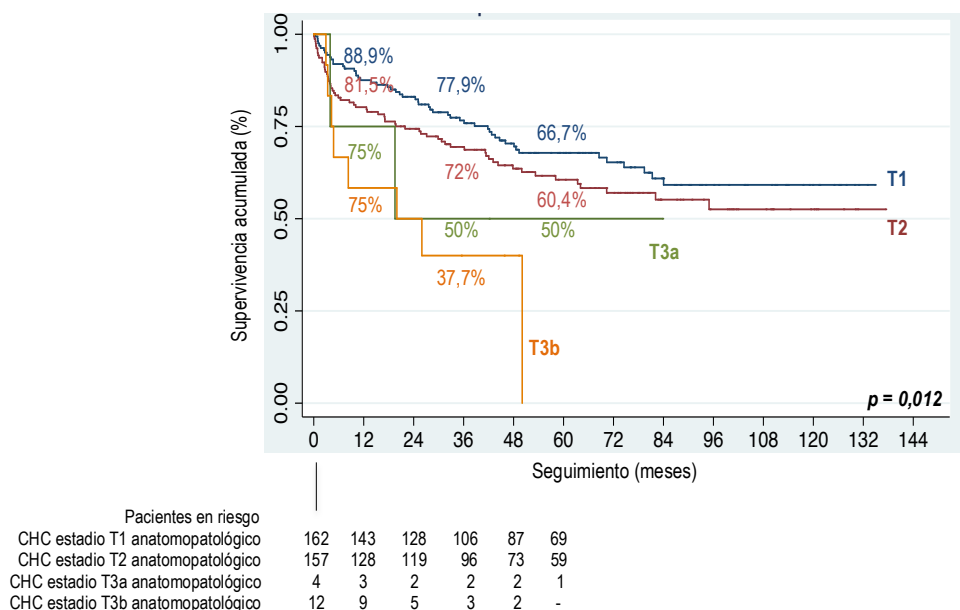


Figura 47. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el estadio T anatomopatológico.

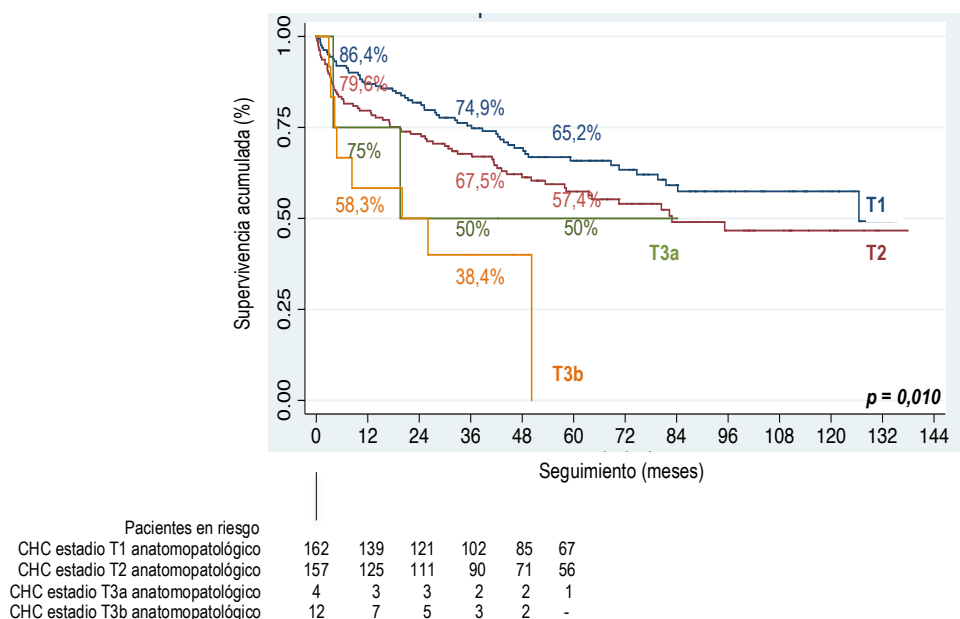
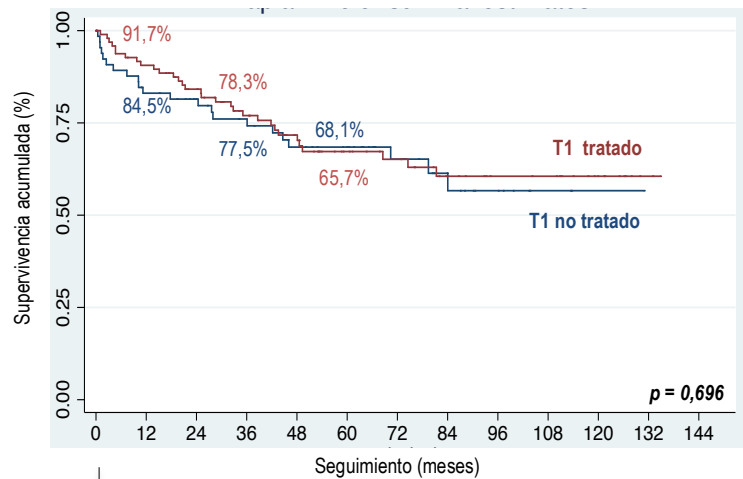


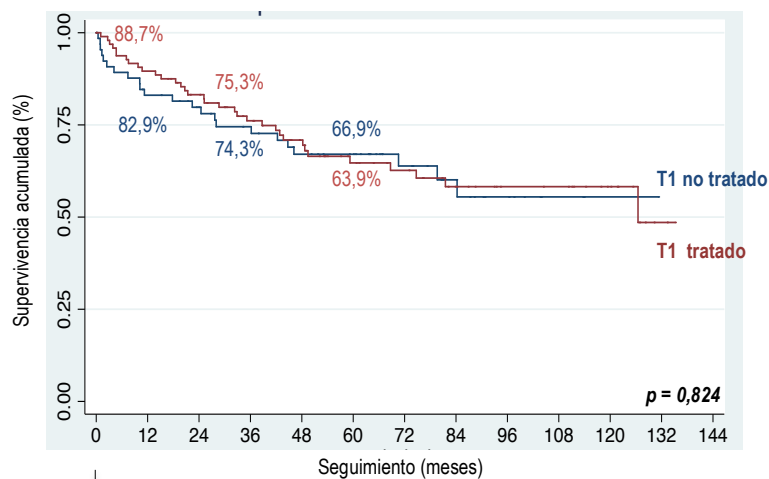
Figura 48. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el estadio T anatomopatológico.

Si se analiza la SG de cada estadio por separado en función del tratamiento, comprobamos que los pacientes con CHC estadio T2 tratados tienen una SG inferior respecto a los no tratados pero sin diferencias significativas. En el resto de estadios el grupo de pacientes tratados tiene mejor supervivencia, pero sin observarse diferencias estadísticamente significativas (Figuras 49-54).



Pacientes en riesgo						
CHC tratado con estadio T1 anatomopatológico	97	89	80	64	52	38
CHC no tratado con estadio T1 anatomopatológico	65	54	48	42	35	31

Figura 49. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T1 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.



Pacientes en riesgo						
CHC tratado con estadio T1 anatomopatológico	97	86	75	61	50	36
CHC no tratado con estadio T1 anatomopatológico	65	53	46	41	35	31

Figura 50. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T1 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.

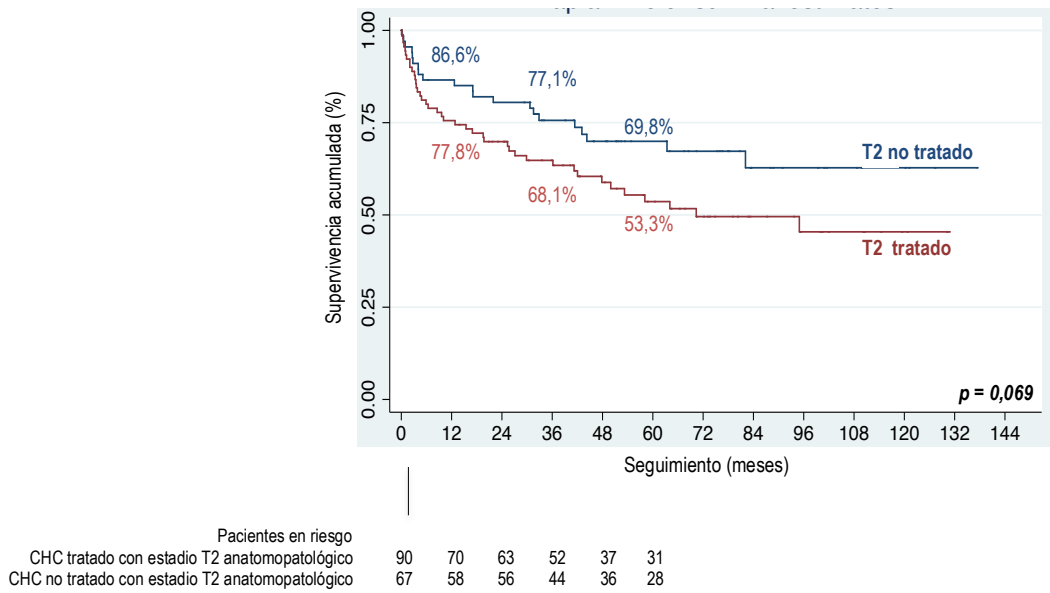


Figura 51. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T2 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.

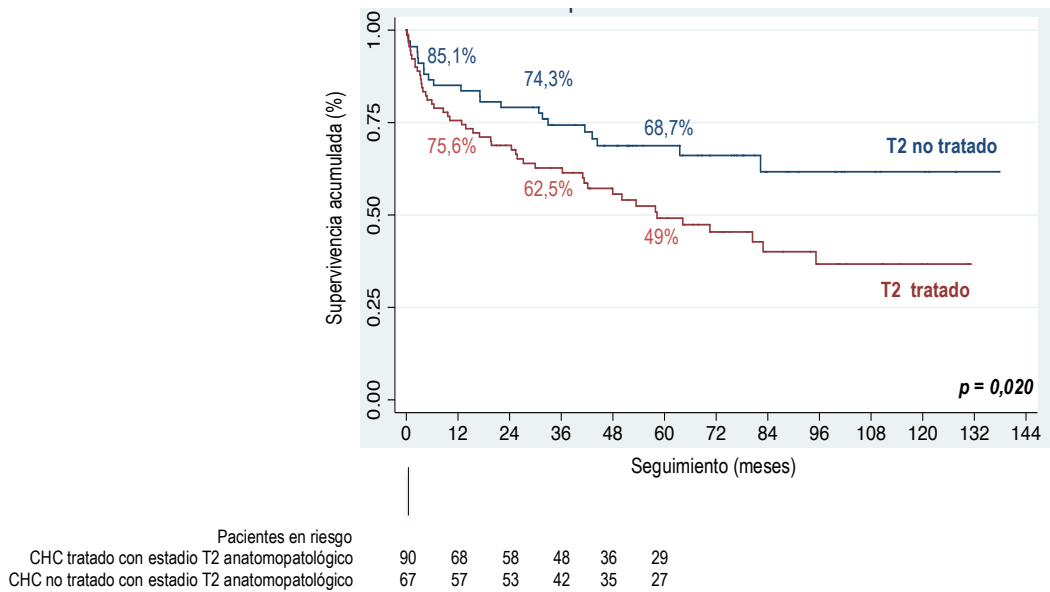


Figura 52. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T2 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.

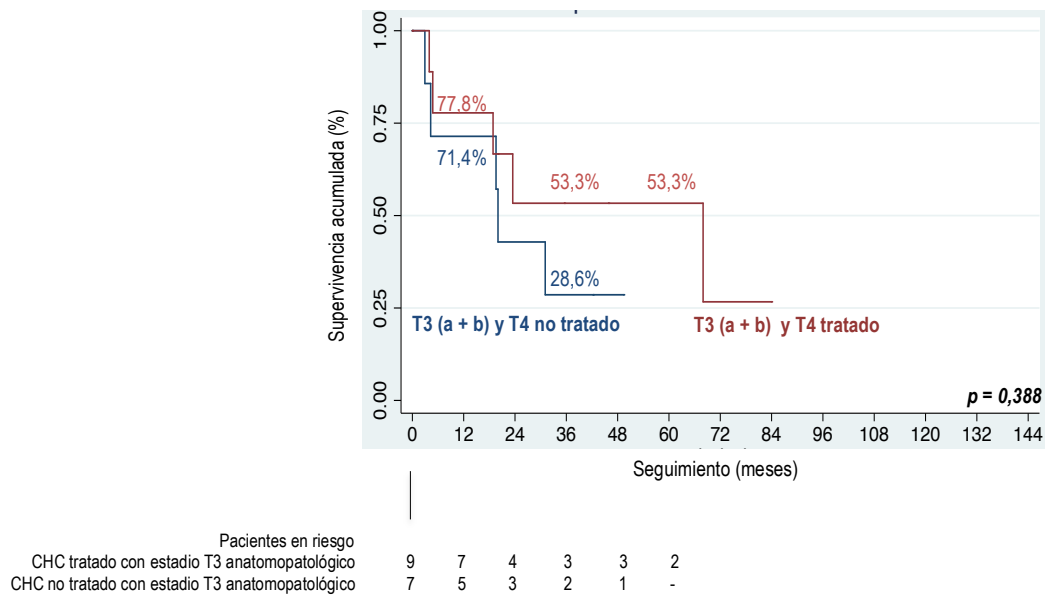


Figura 53. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T3 (a + b) y T4 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.

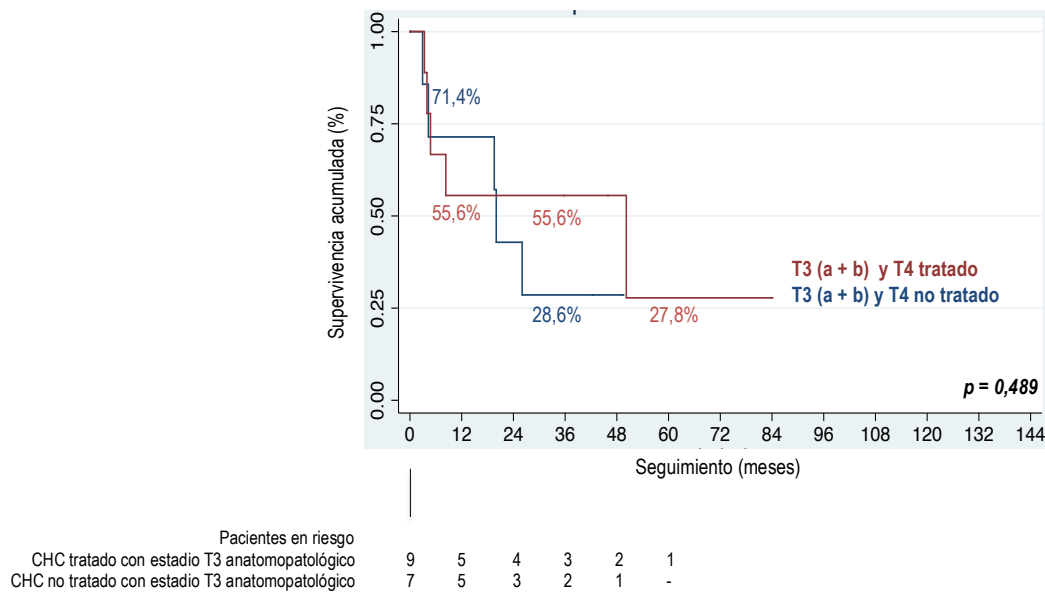


Figura 54. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados estadio T3 (a + b) y T4 anatomopatológico según el tratamiento pretrasplante.

4.13.13. Análisis de la supervivencia en función del grado de diferenciación tumoral del carcinoma hepatocelular

Los pacientes con CHC poco diferenciados o indiferenciados tienen una SG ($p=0,008$. HR 2,65 IC95%: 1,40-4,99) y una SLE significativamente inferior respecto al resto ($p=0,002$. HR 2,67 IC95%: 1,45-4,91). Pero no se observan diferencias significativas al comparar los tumores diferenciados con los moderadamente diferenciados (SG: $p=0,129$. HR 1,51 IC95%: 0,89-2,56) (SLE: $p=0,351$. HR 1,28 IC95%: 0,76-2,14). (Figuras 55 y 56).

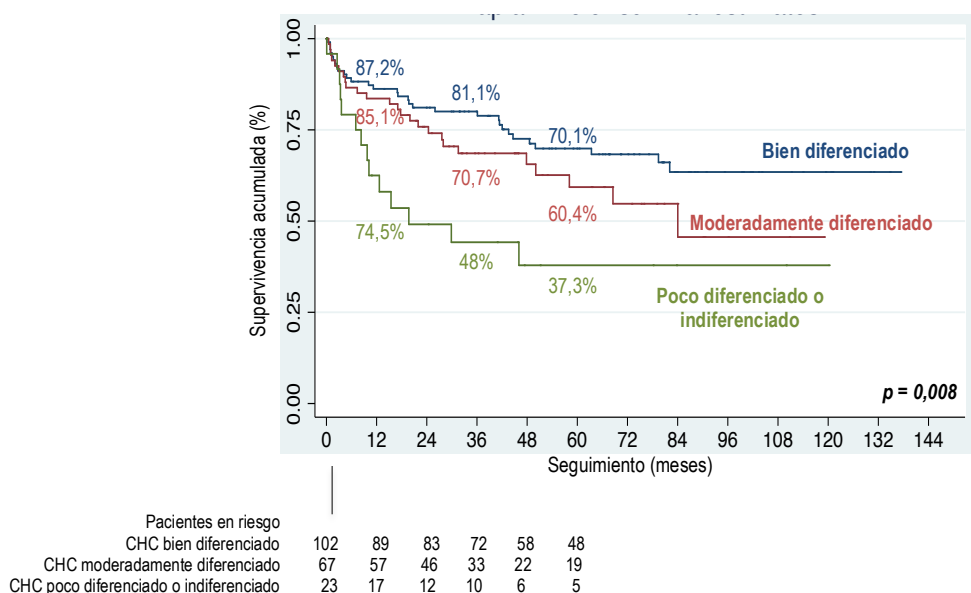


Figura 55. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el grado de diferenciación tumoral.

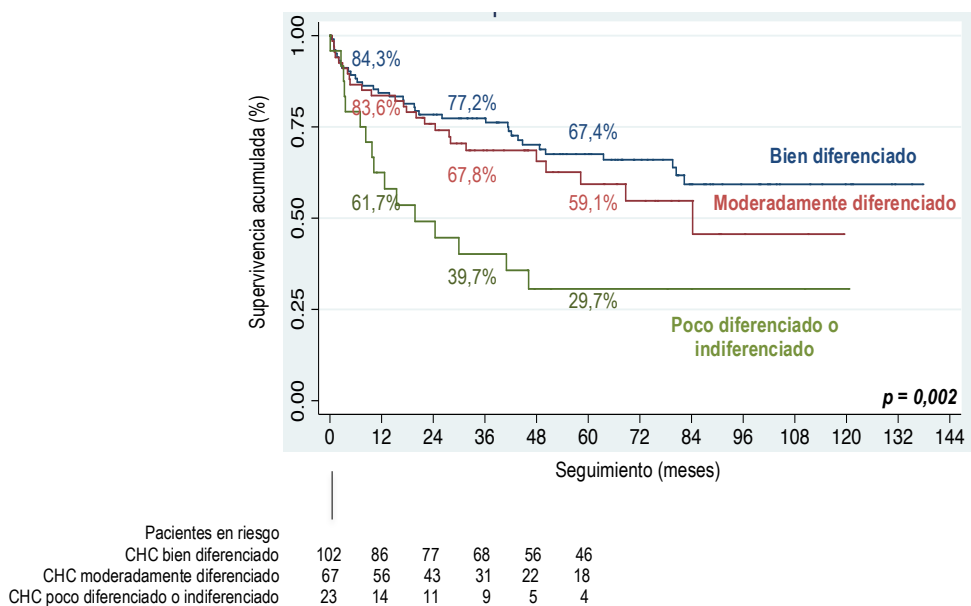


Figura 56. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el grado de diferenciación tumoral.

a. Según el grado de diferenciación tumoral en los pacientes del grupo NO-NEOAD

No se observan diferencias significativas en la SG ($p=0,709$) ni en la SLE ($p=0,840$) de los pacientes con CHC no tratado preoperatoriamente en función del grado de diferenciación tumoral (Figuras 57 y 58).

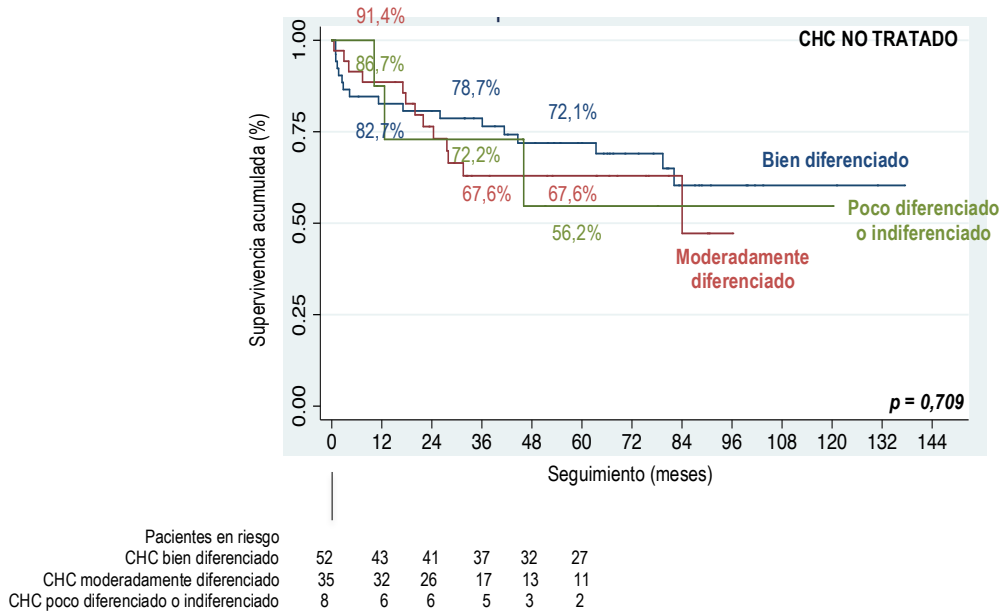


Figura 57. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular no tratado antes del trasplante según el grado de diferenciación tumoral.

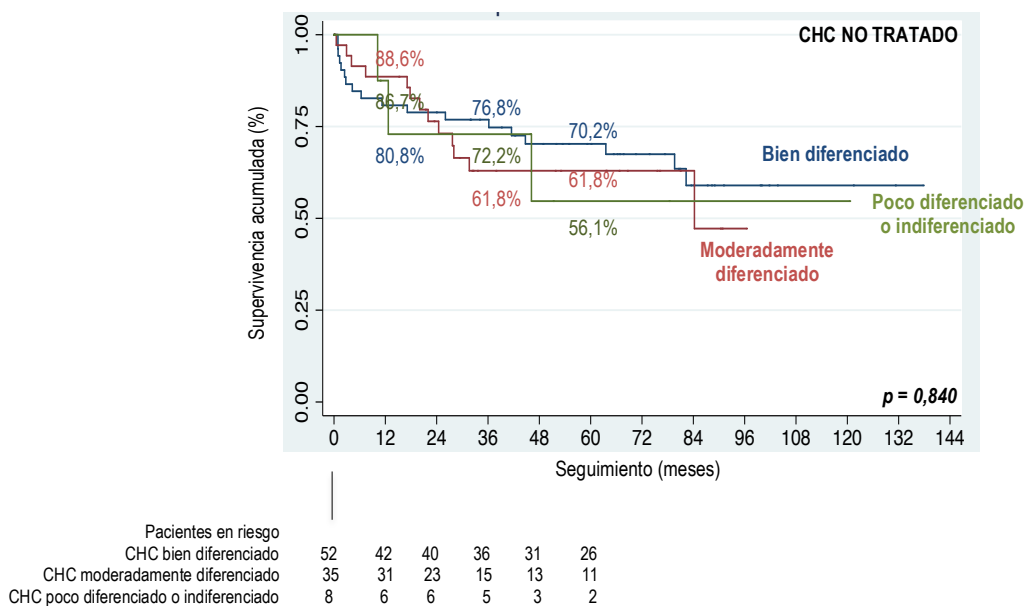


Figura 58. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular no tratado antes del trasplante según el grado de diferenciación tumoral.

b. Según el grado de diferenciación tumoral en los pacientes del grupo NEOAD

Se observan diferencias significativas en la SG ($p=0,003$) y en la SLE ($p=0,002$) de los pacientes con CHC tratado preoperatoriamente en función del grado de diferenciación tumoral (Figuras 59 y 60).

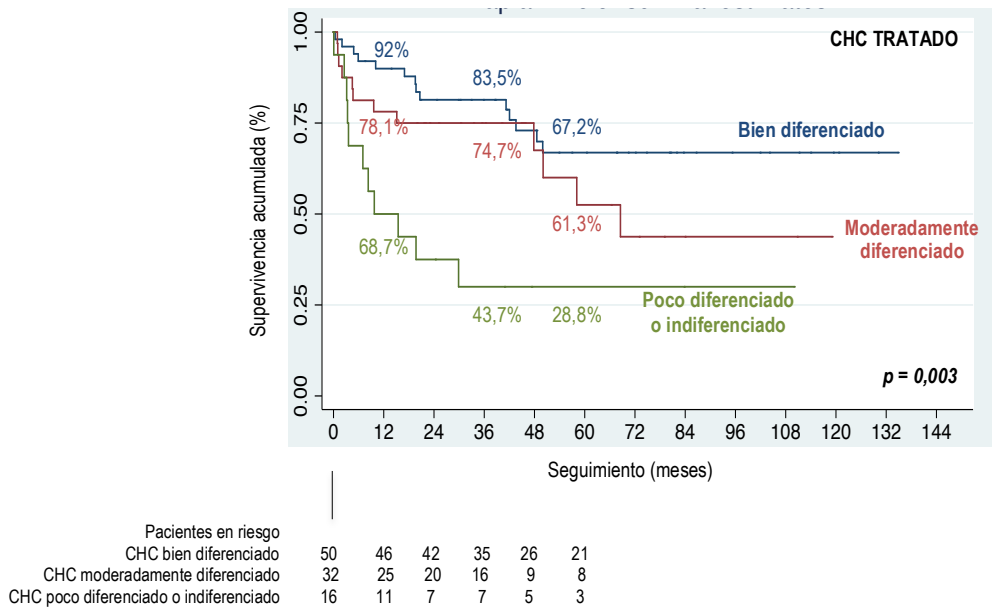


Figura 59. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados antes del trasplante según el grado de diferenciación tumoral.

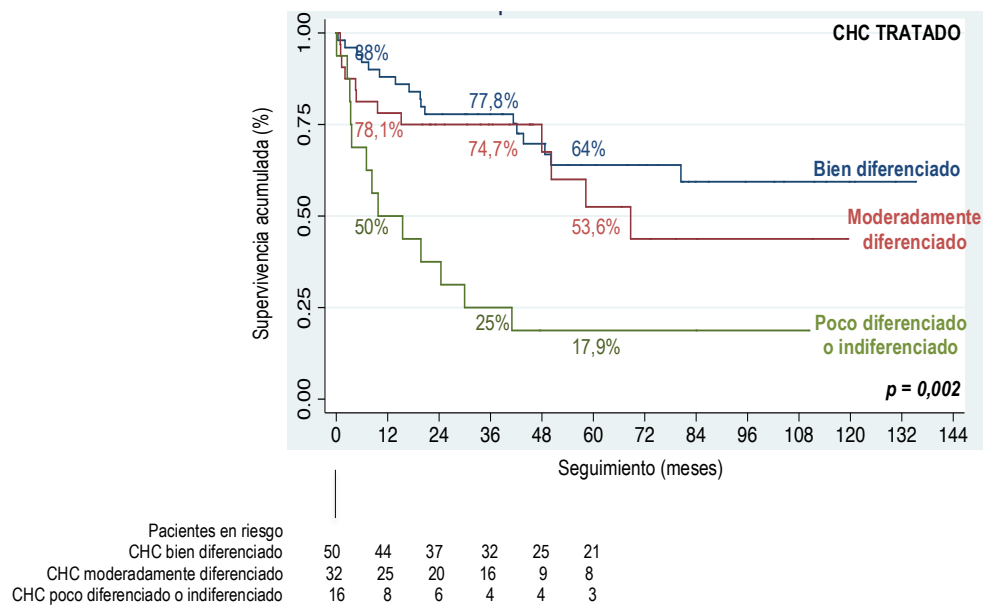


Figura 60. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados antes del trasplante según el grado de diferenciación tumoral.

4.13.14. Análisis de la supervivencia en función de la invasión microvascular del carcinoma hepatocelular

Los pacientes con CHC con invasión microvascular tienen una SG ($p < 0,001$) y una SLE ($p < 0,001$) significativamente menor respecto a los tumores sin invasión microvascular (Figuras 61 y 62).

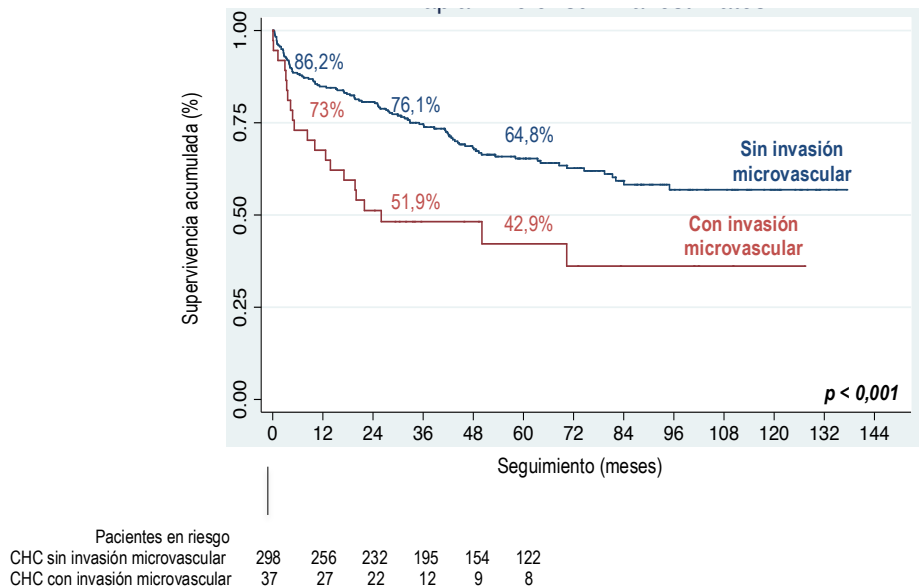


Figura 61. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la invasión microvascular.

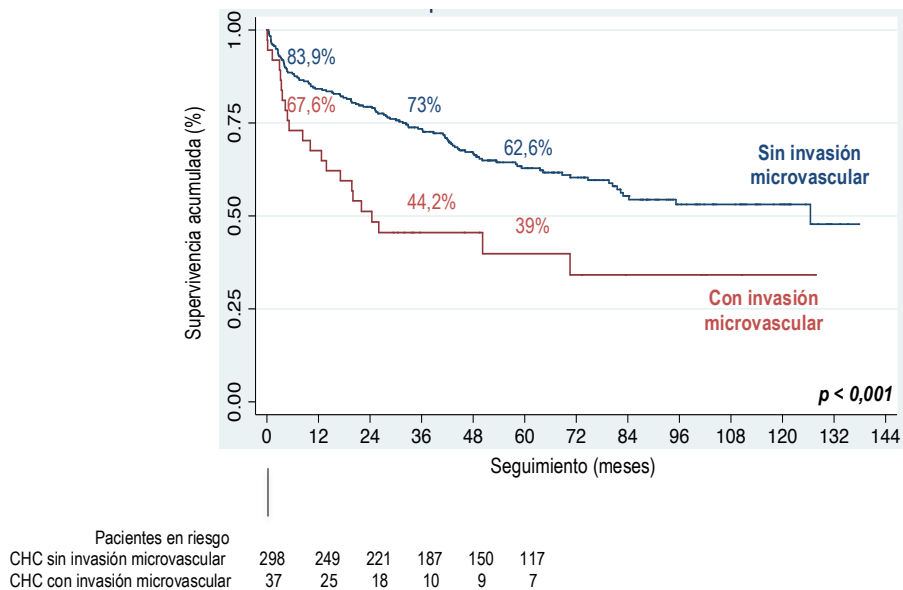


Figura 62. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la invasión microvascular.

Añadiendo la variable tratamiento, los pacientes con invasión microvascular siguen teniendo peor SG ($p=0,007$) y SLE ($p=0,003$) en comparación con aquellos en los que se demuestra ausencia de la misma (Figuras 63 y 64).

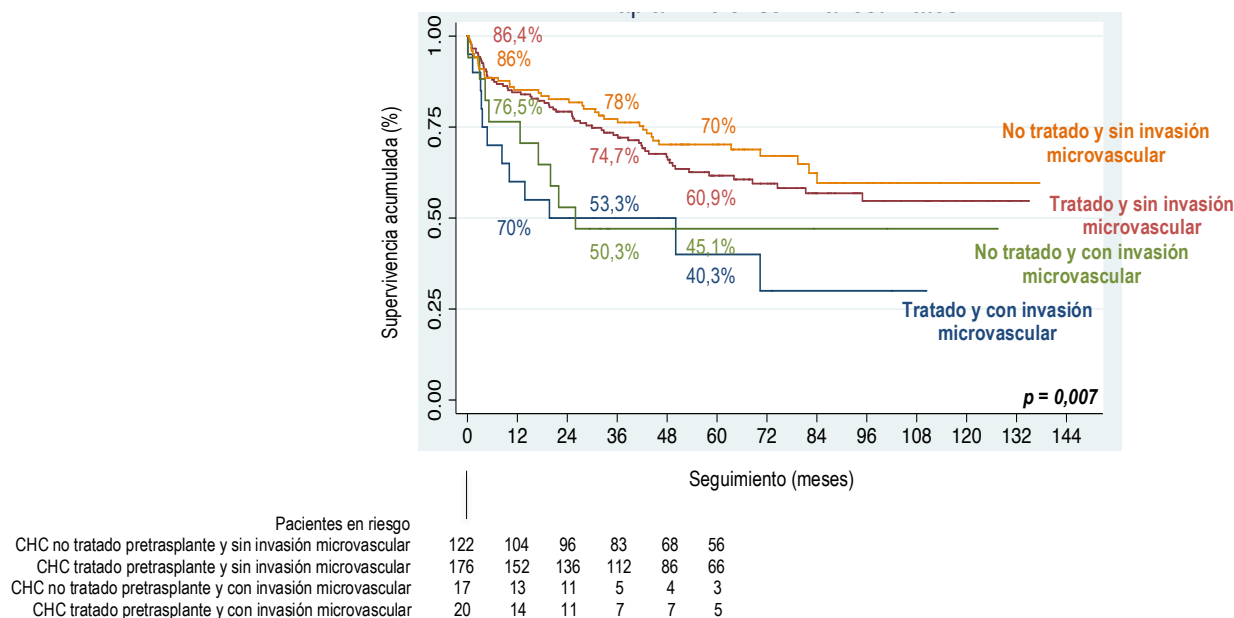


Figura 63. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la invasión microvascular.

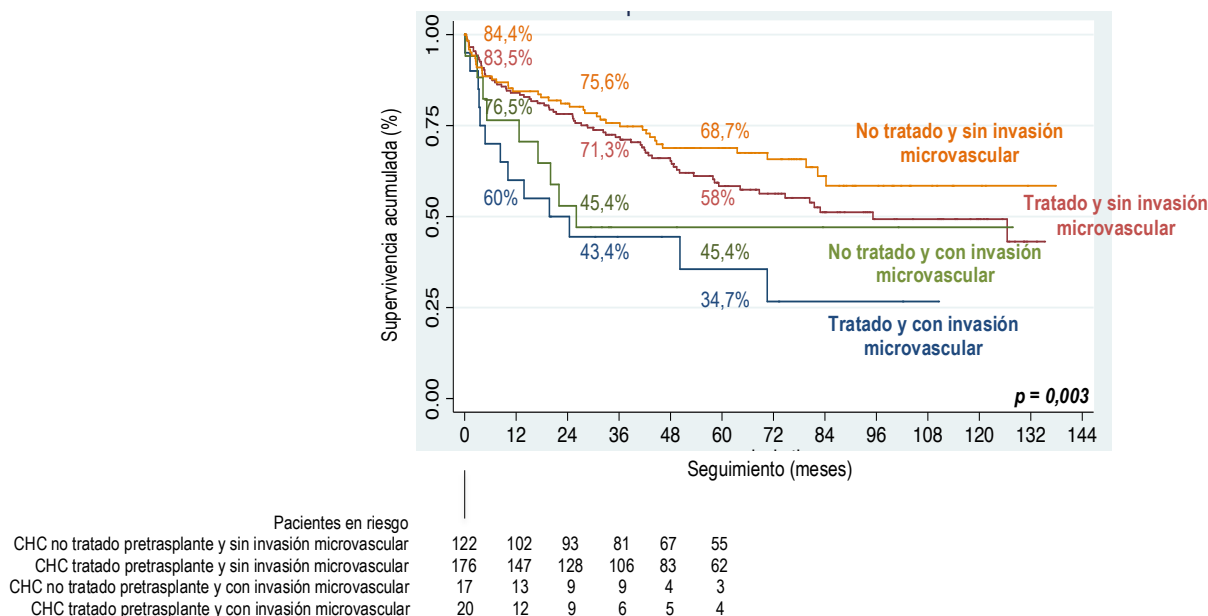


Figura 64. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la invasión microvascular.

4.13.15. Análisis de la supervivencia en función de la invasión macrovascular del carcinoma hepatocelular

Los pacientes con CHC con invasión macrovascular tienen una SG ($p=0,006$) y una SLE ($p=0,003$) significativamente menor respecto a los tumores sin invasión macrovascular (Figuras 65 y 66).

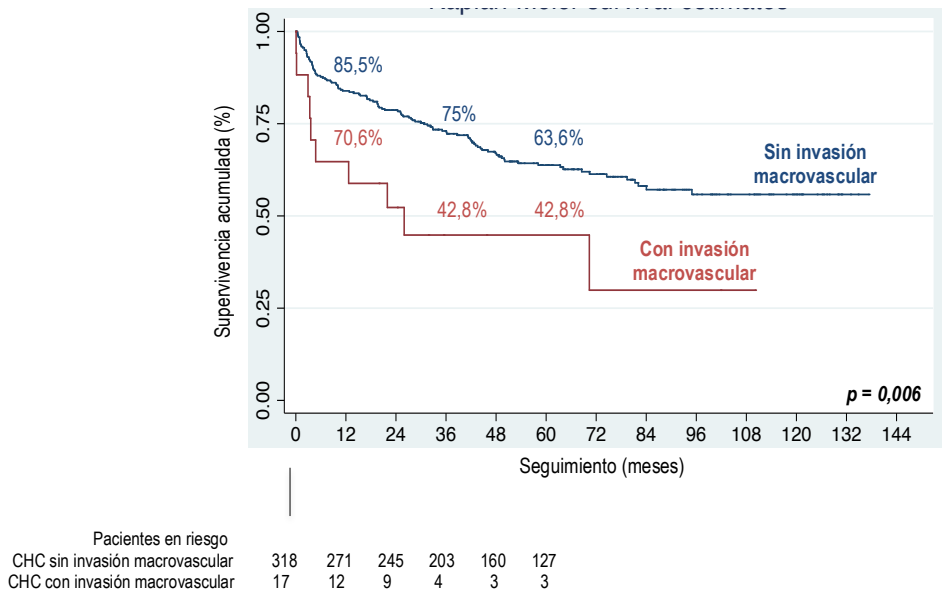


Figura 65. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la invasión macrovascular.

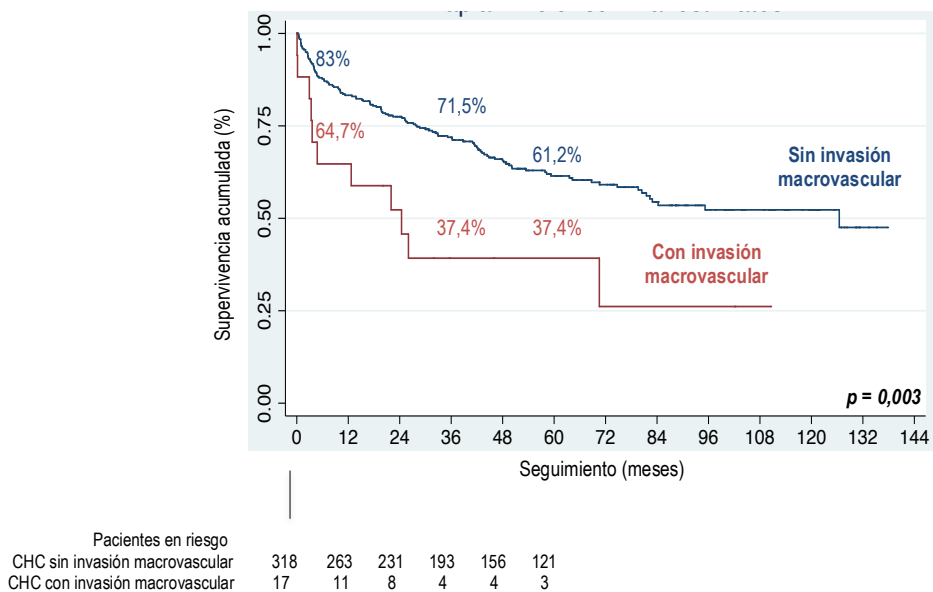


Figura 66. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la invasión macrovascular.

Añadiendo la variable tratamiento, los pacientes con invasión macrovascular siguen teniendo peor SG ($p < 0,001$) y SLE ($p < 0,001$) con diferencias estadísticamente significativas (Figuras 67 y 68).

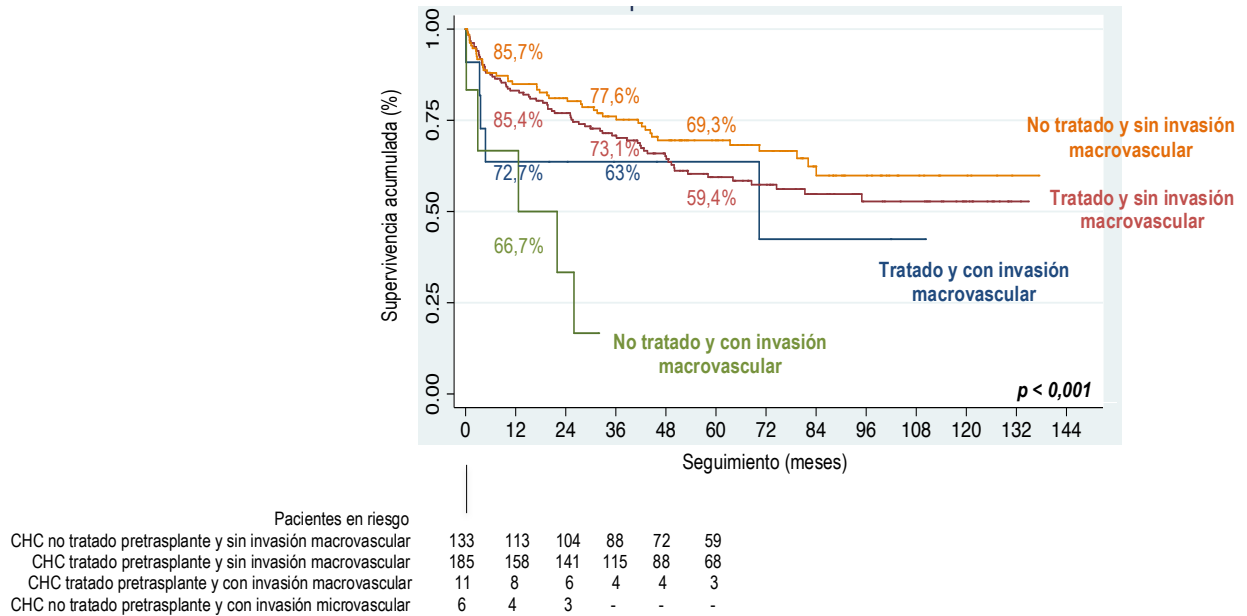


Figura 67. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la invasión macrovascular.

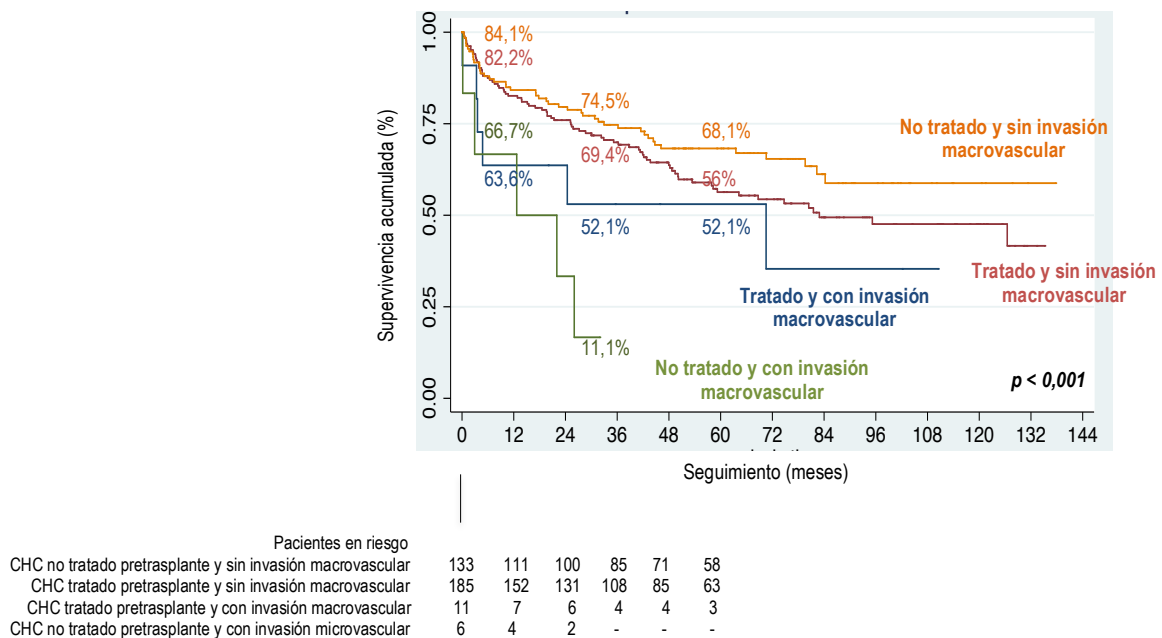


Figura 68. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la invasión macrovascular.

4.13.16. Análisis de la supervivencia en función de la delimitación del carcinoma hepatocelular

Los pacientes con CHC delimitado tienen una SG ($p=0,004$) y una SLE ($p<0,001$) significativamente mayor respecto a los tumores no delimitados (Figuras 69 y 70).

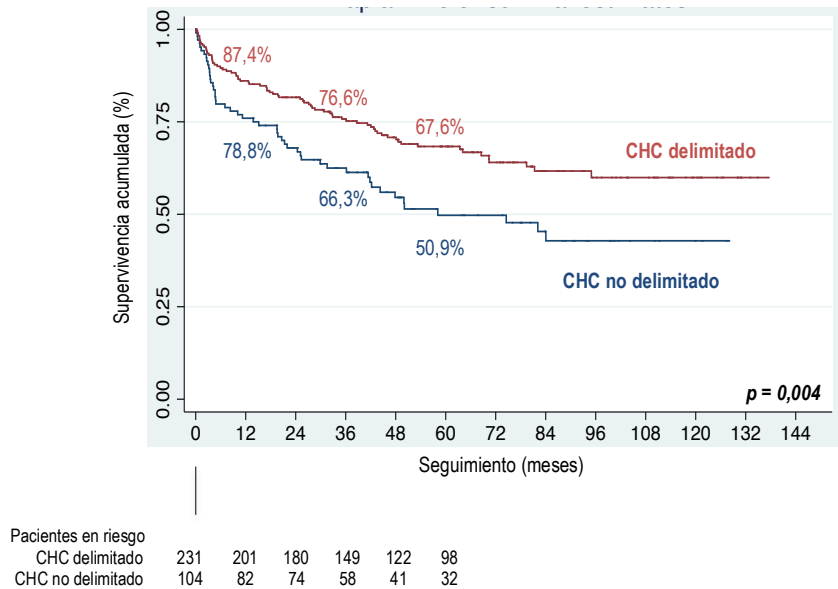


Figura 69. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la delimitación.

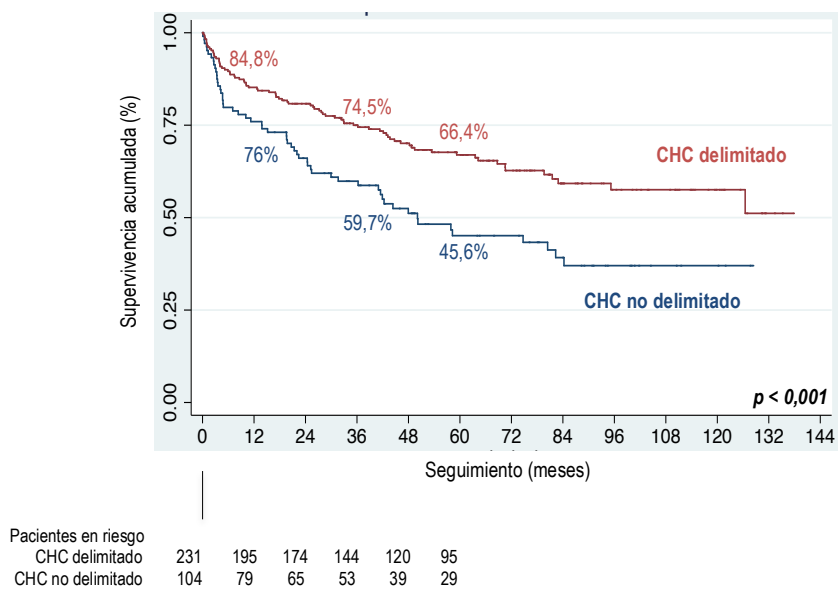


Figura 70. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la delimitación.

Añadiendo la variable tratamiento, los pacientes con CHC no delimitado siguen teniendo peor SG ($p=0,009$) y SLE ($p<0,001$) con diferencias significativas (Figuras 71 y 72).

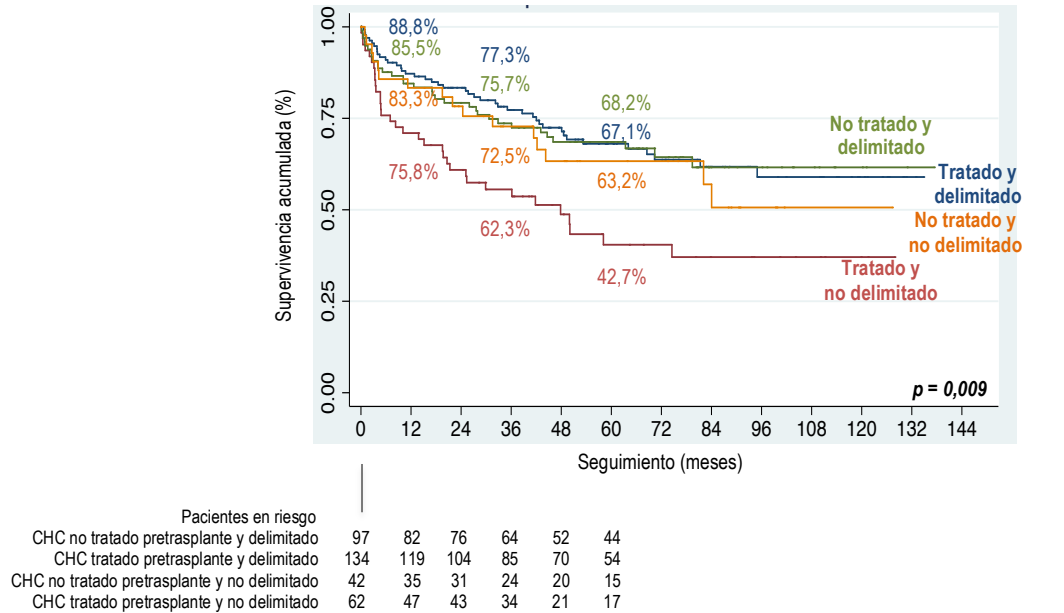


Figura 71. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la delimitación.

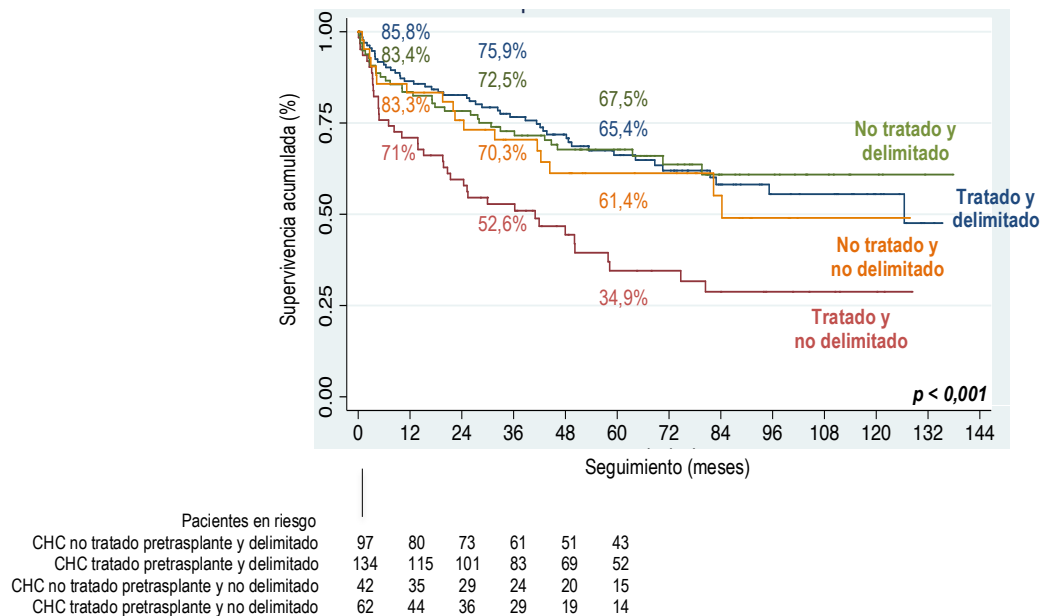


Figura 72. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la delimitación.

4.13.17. Análisis de la supervivencia en función de la presencia de satelitosis del carcinoma hepatocelular

Los pacientes con CHC con satelitosis tienen menor SG ($p=0,129$) y SLE ($p=0,019$) respecto a los tumores sin satelitosis, pero sin diferencias significativas (Figuras 73 y 74).

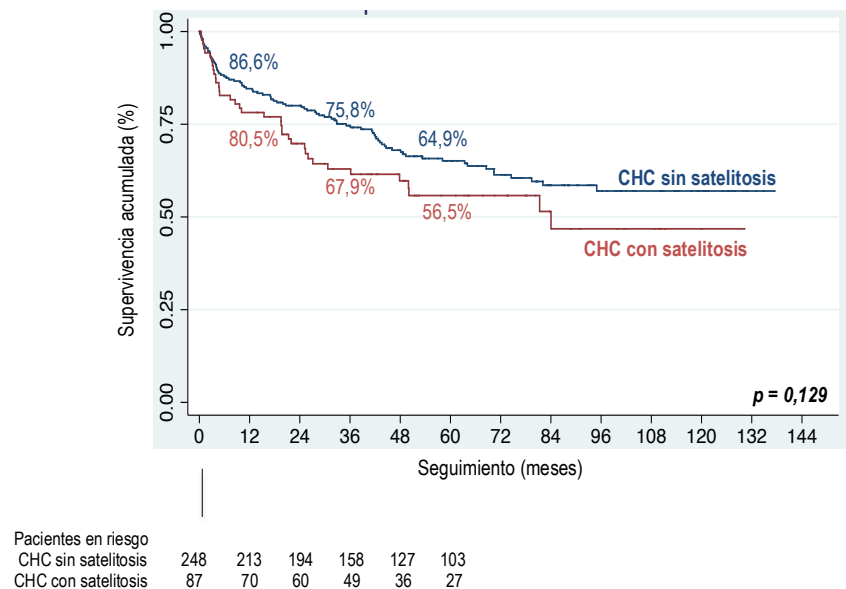


Figura 73. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la satelitosis.

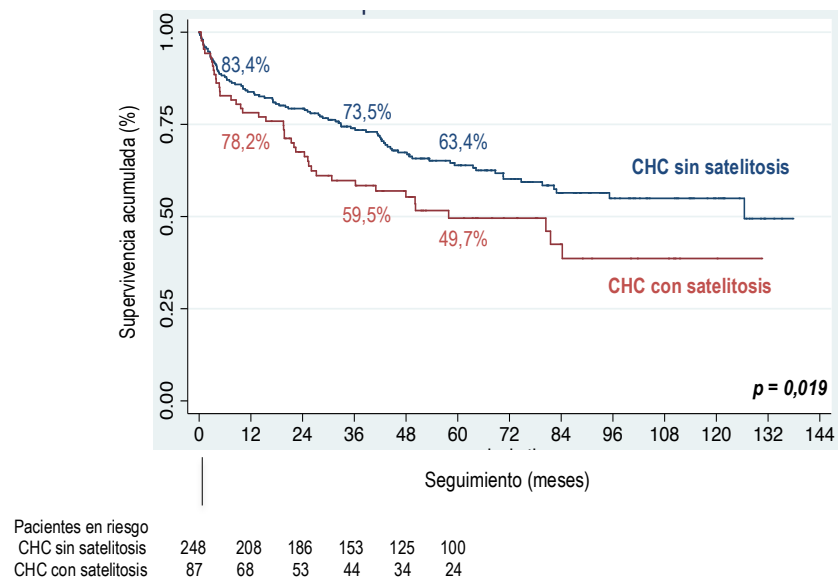
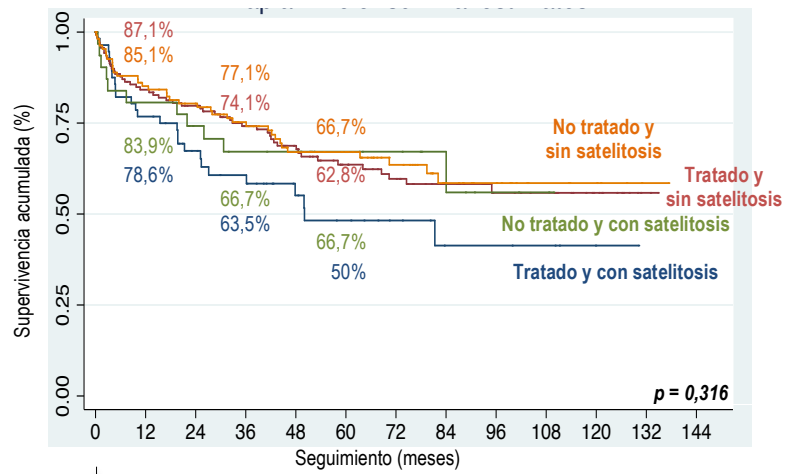


Figura 74. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la satelitosis.

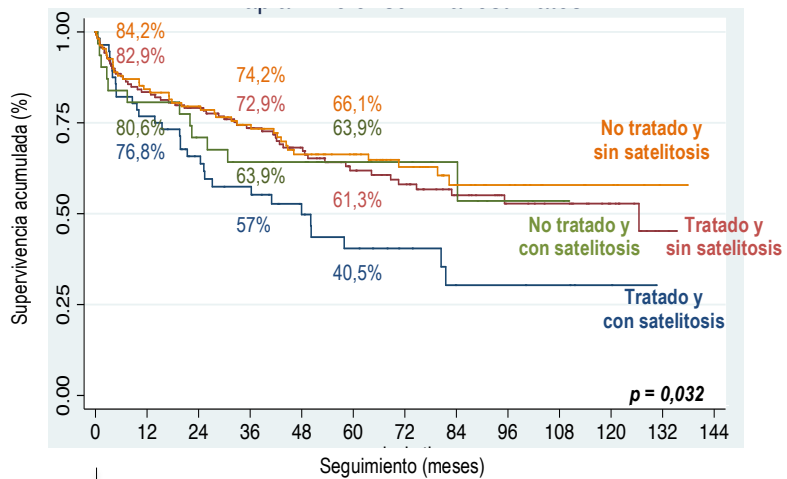
La variable tratamiento no influye de forma significativa en la SG ($p=0,316$), siendo la peor supervivencia la de los pacientes con CHC con satelitosis (Figura 75).



Pacientes en riesgo						
CHC no tratado pretrasplante y sin satelitosis	108	91	84	70	55	48
CHC tratado pretrasplante y sin satelitosis	140	122	110	88	72	55
CHC no tratado pretrasplante y con satelitosis	31	26	23	18	17	11
CHC tratado pretrasplante y con satelitosis	56	44	37	31	19	16

Figura 75. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la satelitosis.

Sí que se observan diferencias significativas en la SLE ($p=0,032$), siendo los pacientes con CHC tratado antes del trasplante y con presencia de satelitosis en la anatomía patológica los que peor supervivencia tienen (Figura 76).

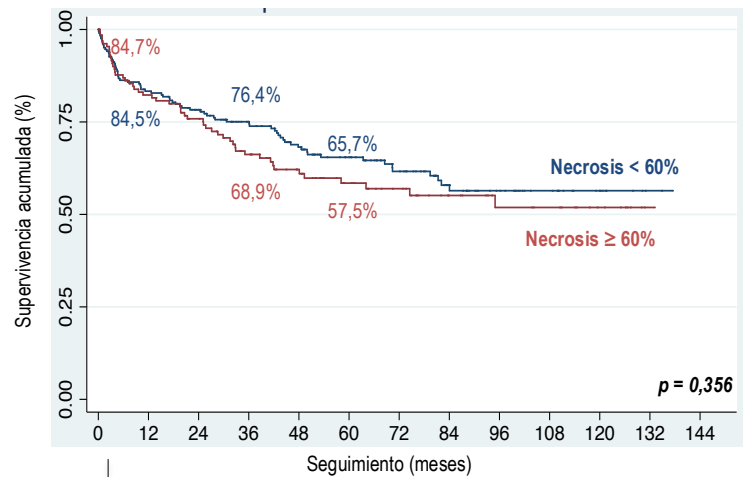


Pacientes en riesgo						
CHC no tratado pretrasplante y sin satelitosis	108	90	81	67	54	47
CHC tratado pretrasplante y sin satelitosis	140	116	105	86	71	53
CHC no tratado pretrasplante y con satelitosis	31	25	21	18	17	11
CHC tratado pretrasplante y con satelitosis	56	43	32	26	17	13

Figura 76. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la satelitosis.

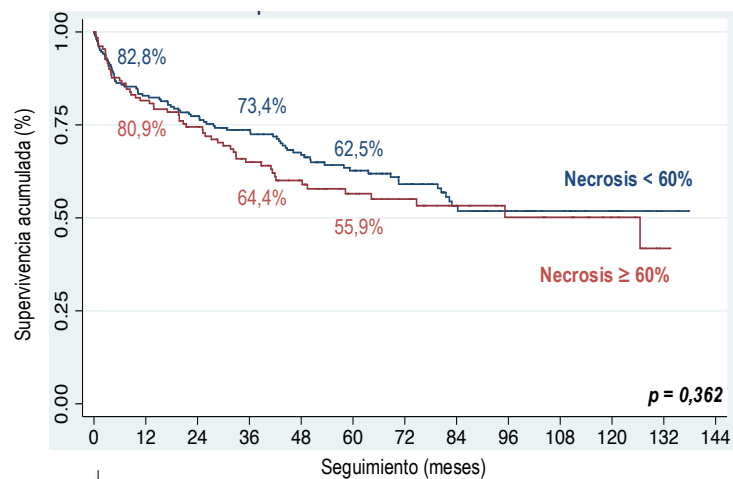
4.13.18. Análisis de la supervivencia en función de la necrosis del carcinoma hepatocelular

No se aprecia diferencia significativa en la SG ($p=0,356$) ni en la SLE ($p=0,362$) en función de la necrosis categorizada con punto de corte en 60% (Figuras 77 y 78).



Pacientes en riesgo						
CHC con necrosis < 60%	204	172	155	129	105	87
CHC con necrosis ≥ 60%	131	111	99	78	58	43

Figura 77. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la necrosis tumoral.



Pacientes en riesgo						
CHC con necrosis < 60%	204	168	149	125	104	83
CHC con necrosis ≥ 60%	131	106	90	72	55	41

Figura 78. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según la necrosis tumoral.

Añadiendo la variable tratamiento se observa que los pacientes tratados con tumores con necrosis $\geq 60\%$ tienen una SG ($p=0,091$) y una SLE ($p=0,086$) superior respecto a aquellos con necrosis $< 60\%$, pero sin diferencias significativas (Figuras 79 y 80).

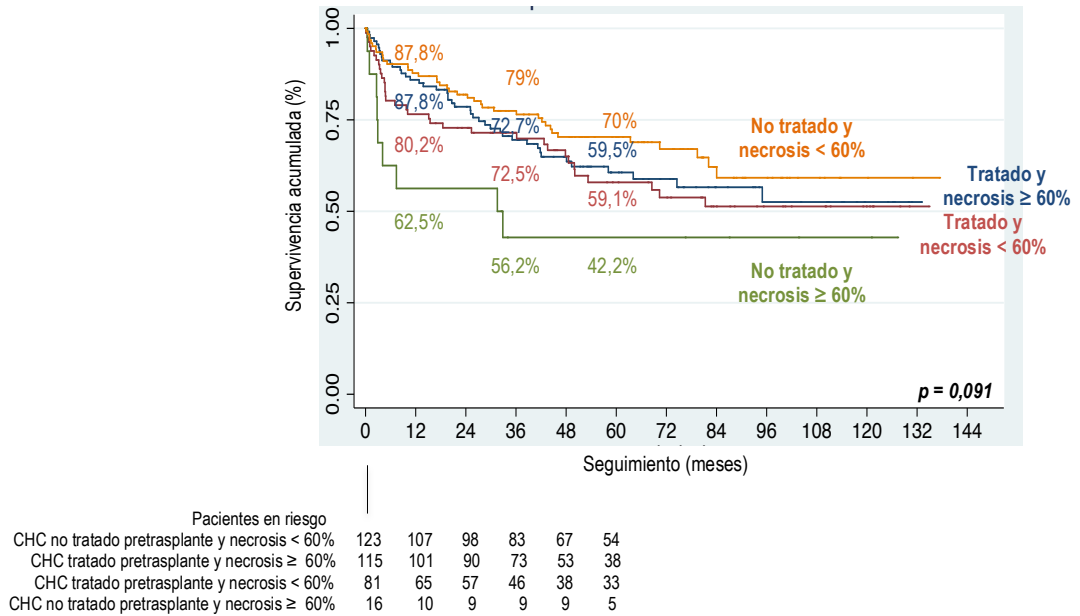


Figura 79. Curva de la SG de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la necrosis tumoral.

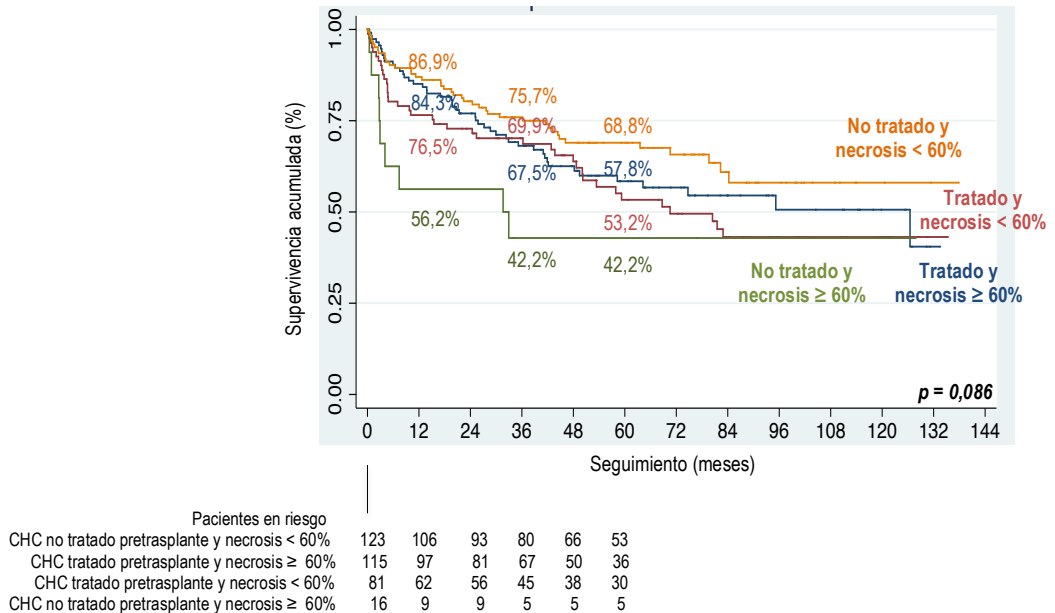


Figura 80. Curva de la SLE de los pacientes con carcinoma hepatocelular trasplantados según el tratamiento pretrasplante y la necrosis tumoral.

4.14. FACTORES DE RIESGO DE INFRAESTADIFICACIÓN RADIOLÓGICA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

En la Tabla 52 se describen las variables que se asocian con infraestadificación radiológica del CHC con un nivel de significación estadística $< 0,2$ en el estudio bivariable.

Variable	Infraestadificación		p	OR	IC95%
	Sí (n=111)	No (n=224)			
Tratamiento pretrasplante					
Sí	45 (40,5%)	151 (67,4%)	$< 0,001$	0,33	0,17-0,65
No	66 (59,5%)	73 (32,6%)			
Tiempo entre el diagnóstico de CHC y el trasplante, meses (media, DE)	7,2 (8,6)	10,9 (12,5)	$< 0,001$	0,99	0,91-0,98
Tiempo entre la última prueba de imagen y el trasplante, meses (media, DE)	3,2 (3,6)	2,2 (1,8)	$< 0,001$	1,18	1,07-1,30
Tamaño del nódulo mayor (mm) (media, DE)	19,9 (18,5)	28,7 (13)	$< 0,001$	0,96	0,94-0,98
Nódulos (número absoluto) (media, DE)	0,9 (0,9)	1,4 (0,8)	$< 0,001$	0,45	0,31-0,66

Tabla 52. Análisis bivariable de los factores de riesgo de infraestadificación radiológica tumoral.

En el análisis multivariable realizado para conocer el riesgo de infraestadificación radiológica incluimos todas las variables previas que presentaron, al menos, una asociación estadística con $p < 0,20$ o con una OR cuyo valor quede fuera del intervalo $0,67 < OR < 1,4$ (Tabla 53).

Variable	p	HR	IC95%
Tratamiento pretrasplante			
Sí	0,181	0,67	0,37-1,20
No			
Tiempo entre el diagnóstico de CHC y el TH, meses (media, DE)	0,052	0,96	0,92-1,00
Tiempo entre la última prueba de imagen y el TH, meses (media, DE)	0,070	1,10	0,99-1,22
Tamaño del nódulo mayor (mm) (media, DE)	0,014	0,97	0,95-0,99

Tabla 53. Análisis multivariable de los factores de riesgo de infraestadificación radiológica tumoral.

Se identificaron como factores de infraestadificación radiológica del CHC el tiempo entre el diagnóstico y el TH, el tiempo entre la última prueba y el TH y el tamaño del nódulo mayor.

Para valorar la fiabilidad del modelo de predicción de los factores de infraestadificación radiológica se calculó el área bajo la curva, con valor de 0,67 (IC95% 0,60-0,74) (Figura 81).

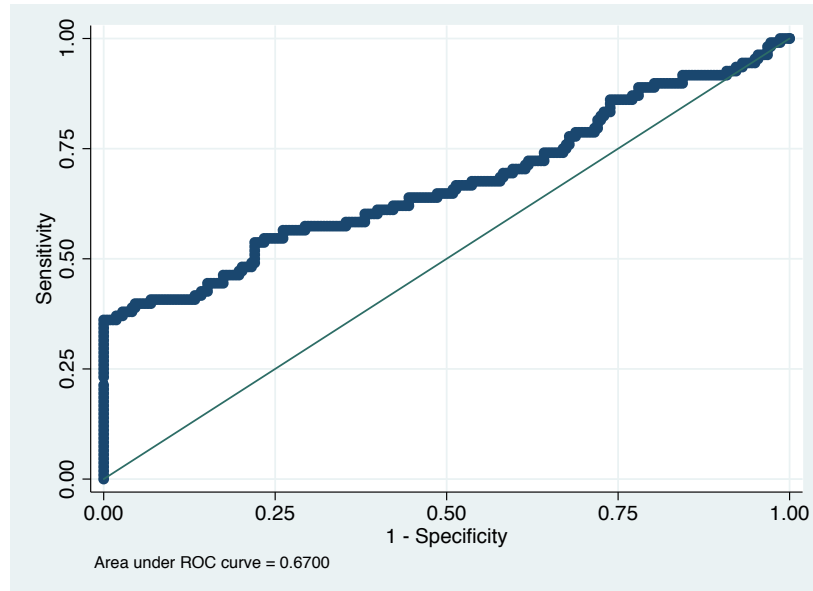


Figura 81. Fiabilidad del modelo de predicción de factores de infraestadificación radiológica.

4.15. FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LOS RECEPTORES DE LA SERIE

En la Tabla 54 se describen las variables que se asocian con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años con un nivel de significación estadística $< 0,2$ en el estudio bivariable.

Variable	Recidiva		p	HR	IC95%
	Sí (n=42)	No (n=293)			
Edad (media, DE)	58,7 (7,1)	56,7 (7,3)	0,101	1,04	0,99-1,09
Función hepática (Child)					
A	27 (64,3)	117 (41,2)	0,013	0,23	0,15-0,35
B	10 (23,8)	91 (32,0)			
C	5 (11,9)	76 (26,8)			
Tratamiento pretrasplante					
Sí	33 (78,6)	163 (55,6)	0,005	2,92	1,37-6,23
No	9 (21,4)	130 (44,4)			
AFP pretrasplante (media, DE)	558,7 (1763,9)	79,9 (289,5)	$< 0,001$	1,00	1,00-1,00
AFP pretrasplante	34 (100)	267 (100)			
< 1000 ng/ml	31 (91,2)	264 (98,9)	0,005	9,47	2,88-31,12
≥ 1000 ng/ml	3 (8,8)	3 (1,1)			
Criterios de Milán (AP)					
Sí	19 (45,2)	205 (70)	0,001	0,35	0,18-0,68
No	23 (54,8)	88 (30,0)			
Estadio T (AP)					
T1	16 (38,1)	146 (49,8)	0,161	0,11	0,06-0,18
T2	21 (50)	136 (46,4)			
T3 (a + b)	1 (2,4)	3 (1,0)			
T4	4 (9,5)	8 (2,7)			
Grado de diferenciación tumoral (AP)	25 (100)	168 (100)			
Bien diferenciado	11 (44)	91 (54,2)	0,003	0,12	0,06-0,23
Moderadamente diferenciado	5 (20)	62 (36,9)			
Pobrememente e indiferenciado	9 (36)	15 (8,9)			
Invasión microvascular (AP)					
Sí	12 (28,6)	25 (8,5)	$< 0,001$	4,29	1,98-9,31
No	30 (71,4)	268 (91,5)			
Invasión macrovascular (AP)					
Sí	5 (11,9)	12 (4,1)	0,031	3,16	1,10-9,15
No	37 (88,1)	281 (95,9)			
Delimitación (AP)					
Sí	21 (50)	210 (71,6)	0,004	0,39	0,21-0,76
No	21 (50)	83 (28,3)			
Satelitosis (AP)					
Sí	21 (50)	66 (22,5)	$< 0,001$	3,44	1,78-6,64
No	21 (50)	227 (77,5)			

Tabla 54. Análisis bivariable de los factores de riesgo de recidiva tumoral.
AFP: alfafetoproteína. AP: anatomopatológica.

En el análisis multivariable mediante regresión de Cox para conocer el riesgo de recidiva tumoral de los pacientes de la serie según están expuestos o no al tratamiento pretrasplante, incluimos todas las variables previas que presentan al menos una asociación con $p < 0,20$ o con una HR cuyo valor quede fuera del intervalo $0,67 < HR < 1,4$ (Tabla 55).

Variable	<i>p</i>	HR	IC95%
Tratamiento pretrasplante (exposición)	0,30	1,17	0,42-3,23
AFP preoperatoria < 1000 ng/ml ≥ 1000 ng/ml	0,271	2,31	0,52-10,38
Grado de diferenciación tumoral (AP) Pobremente e indiferenciado	<0,001	5,88	2,30-15,03
Invasión microvascular (AP) Sí No	0,002	5,04	1,80-14,16
Satelitosis (AP) Sí No	0,077	2,32	0,91-5,92

Tabla 55. Análisis multivariable de los factores de riesgo de recidiva tumoral en función del tratamiento pretrasplante.
AFP: alfafetoproteína.

Se identificaron como factores de confusión entre la recidiva tumoral y el tratamiento pretrasplante los niveles de AFP preoperatoria ≥ 1000 ng/ml, el grado de diferenciación pobremente diferenciado, la presencia de invasión microvascular y la presencia de satelitosis tumoral.

4.15.1. Cálculo de los factores pronósticos de recidiva tumoral en función del tratamiento pretrasplante

Tras el estudio multivariable de las variables consideradas como factores de riesgo de recidiva tumoral según el tratamiento pretrasplante, calculamos el siguiente índice pronóstico para recidiva tumoral:

$$\begin{aligned} \text{Índice pronóstico} = & 0,1560 \times \text{tratamiento pretrasplante} + 0,8410 \times \text{AFP} \\ & \text{preoperatoria} \geq 1000 \text{ ng/ml} + 1,7719 \times \text{grado de} \\ & \text{diferenciación tumoral (pobremente e} \\ & \text{indiferenciado)} + 1,6183 \times \text{invasión} \\ & \text{microvascular anatomopatológica} + 0,8439 \times \\ & \text{satelitosís} \qquad \qquad \qquad \text{anatomopatológica.} \end{aligned}$$

5. Discusión

El CHC es el séptimo cáncer más frecuente del mundo y causa más de un millón de muertes al año¹. Su incidencia ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas y con ella, la demanda de trasplantes, ya que en pacientes con CHC irresecable y cirrosis hepática el TH representa el tratamiento curativo de elección, al tratar la patología tumoral y la enfermedad crónica del hígado subyacente⁴. Por consiguiente, el CHC constituye una de las indicaciones más frecuentes del TH en nuestro país. Pero, desafortunadamente, este enfoque quirúrgico está fuertemente limitado por la escasez crónica de donantes de hígado, principalmente. En consecuencia, durante las dos últimas décadas, la política de trasplantes respecto a los pacientes con CHC se ha movido hacia la identificación de aquellos pacientes que van a lograr un resultado aceptable en términos de recurrencia tumoral y supervivencia³¹.

Las primeras experiencias de trasplante para el CHC se asociaron con resultados pobres, reflejando el hecho de que los pacientes seleccionados tenían enfermedad avanzada^{49,67}. Pero, posteriormente, se ha demostrado que los mejores resultados del TH en pacientes con cirrosis hepática y CHC se obtienen siguiendo los criterios de Milán (1 nódulo ≤ 5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm)⁷⁰. El resultado a largo plazo del TH siguiendo estos criterios es igual al obtenido con enfermedades benignas, con supervivencias que superan el 70% e índices de recidiva del 15% a los 5 años⁵.

Pero la aplicabilidad del trasplante es limitada debido a que el número de candidatos supera el número de órganos disponibles y, por tanto, hay un tiempo de espera entre la indicación del trasplante y su realización. Durante este tiempo, el CHC puede crecer y progresar su estadio más allá de los criterios de trasplante convencionales. De hecho, los pacientes con CHC tienen una probabilidad de salir de lista de espera por progresión tumoral del 7-11% a los 6 meses y del 38% al año, según publicaciones^{40,91}.

En 2002 se instauró el sistema de puntuación MELD, que permite estratificar a los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática crónica de manera objetiva y continua de acuerdo con su riesgo de muerte a corto plazo. Debido a su capacidad predictiva este sistema ha sido recomendado por distintas organizaciones de trasplante, entre ellas la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) como herramienta para seleccionar y priorizar los pacientes en lista de espera en función de su gravedad¹⁸³. Sin embargo, existen multitud de situaciones clínicas que no son correctamente categorizadas por el MELD, como es el caso de los pacientes con CHC, ya que muchos de ellos tienen buena función hepática y su problema no es la progresión de la insuficiencia hepática sino la

progresión tumoral. Por tanto, dado que su gravedad no está bien reflejada por el MELD se acepta que estos pacientes deberían ser priorizados^{82,83}. Tras la última conferencia internacional sobre el manejo del CHC se considera indicado priorizar a los CHC estadio UNOS-T2 por su probable mayor riesgo de progresión tumoral y salida de lista^{31,84}.

A pesar de realizar el trasplante en pacientes con CHC con criterios de Milán, la tasa de recidiva tumoral es del 10-15%. Por lo que, además del tamaño y el número de nódulos tumorales, existen otros factores que se asocian a una biología tumoral más agresiva que dan como resultado un mayor riesgo de recidiva del CHC tras el TH¹⁵³. Experiencias posteriores han confirmado que la invasión macrovascular y microvascular, la presencia de enfermedad bilobar y el grado de diferenciación tumoral influyen en la recidiva tumoral y en la supervivencia del paciente³¹. Sin embargo, hay otros factores predictores de recidiva tumoral que están ganando interés hoy en día, como son el papel de las terapias locorregionales pretrasplante y la respuesta a las mismas¹⁶³.

Entre las propuestas sugeridas para disminuir el riesgo de progresión tumoral de los pacientes con CHC con criterios de Milán estando en lista de espera para trasplante y para reducir el estadio tumoral de aquellos tumores que no reúnen los criterios aceptados para el TH (*downstaging*), se encuentra el uso de tratamientos locorregionales. Además, la respuesta o ausencia de la misma a estas terapias pretrasplante, podría considerarse como un marcador sustituto de la biología del tumor; una respuesta favorable al tratamiento podría seleccionar aquellos pacientes que tienen un tumor menos agresivo y, por consiguiente, un mejor resultado después del TH. De hecho, para algunos autores se considera criterio de selección de pacientes con CHC candidatos a trasplante^{47,94,114}.

En la actualidad, no hay ningún ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que haya demostrado evidencias sólidas a favor del tratamiento pretrasplante. Los estudios publicados hasta ahora incluyen series cortas de pacientes y son heterogéneos, ya que utilizan diferentes políticas de priorización, aplican pautas de tratamiento locorregional distintas y tienen periodos de lista de espera variables, por lo que es difícil valorar la eficacia de esta estrategia.

A pesar de la falta de evidencia y de no poder dar conclusiones definitivas, el tratamiento locorregional del CHC antes del trasplante está justificado por disminuir el porcentaje de salida de lista de espera y ejercer un posible impacto positivo sobre la recidiva tumoral y la supervivencia global del CHC tras el trasplante¹⁶³, por lo que está ganando reconocimiento en la mayoría de centros de trasplante hoy en día^{156,160,165}.

5.1. DISEÑO Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En este contexto, hemos querido analizar la supervivencia de una larga serie de pacientes cirróticos con CHC sometidos a TH en nuestro centro, basándonos en la hipótesis de que el tratamiento locorregional pretrasplante influye en el pronóstico de estos pacientes.

Partiendo de la base de una extensa serie temporal con elevado número de casos y un largo seguimiento de los pacientes con CHC sometidos a TH, hemos diseñado una base de datos a través de la recopilación retrospectiva de diferentes variables que nos ha permitido analizar la supervivencia de estos pacientes y obtener un modelo de predicción de recidiva tumoral. Todos los datos empleados para el estudio de estos casos y el diseño del modelo provienen de pacientes estudiados preoperatoriamente por el mismo equipo multidisciplinar, trasplantados por cirujanos con experiencia en trasplante hepático y sometidos posteriormente a un estrecho seguimiento y control evolutivo con recogida de datos según protocolos establecidos, habiendo sido evaluados y tratados de manera sistemática en base a vías clínicas. Las variables recogidas son datos objetivos obtenidos de las historias clínicas, variables epidemiológicas, analíticas, resultados de pruebas de imagen y del estudio histológico de la pieza de hepatectomía. La variable referida a la función hepática se puede interpretar de forma subjetiva dado que incluye datos dependientes del evaluador, pero dicha subjetividad se ha controlado y limitado gracias a que el equipo de hepatólogos que evalúa estos pacientes es muy reducido.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones, entre las que destaca el diseño retrospectivo del estudio y la distribución no aleatorizada de los dos grupos de pacientes estudiados. Otra dificultad que hemos encontrado derivada es la falta de información completa sobre algunas de las variables radiológicas y determinaciones analíticas de la AFP sérica, como consecuencia del largo periodo de estudio que comprende nuestra serie y de incluir en la población de estudio a pacientes pertenecientes a otros centros hospitalarios donde se han realizado algunas de las pruebas. Por último, destaca la falta de información sobre el grado de diferenciación tumoral en la pieza de hepatectomía del 25,9% (n=87) de los pacientes trasplantados durante los primeros años del estudio. Además, al ser una serie recopilada durante un amplio periodo de tiempo y de forma retrospectiva, los avances y variaciones de las

técnicas aplicadas en el manejo de estos pacientes han podido influir en cierta medida en los resultados obtenidos.

Aunque los resultados obtenidos en el presente estudio son relevantes, hay que reseñar ciertas limitaciones. A pesar de que la base asistencial de TH de nuestro centro se mantiene actualizada de forma prospectiva, este trabajo representa una revisión retrospectiva de 10 años, en los que el tratamiento del paciente y el uso de las técnicas de imagen y tratamientos locorregionales han mejorado de forma significativa. Esto puede haber influido en los resultados, al no ser del todo homogéneos en el tiempo. Por otro lado, dado que no se trata de un estudio aleatorizado ni prospectivo, existe un cierto sesgo de selección asociado a la variabilidad de la práctica asistencial. Así, al comparar los pacientes en función de haber recibido o no tratamiento locorregional pretrasplante se comprueba cómo aquellos tratados tienen tumores más grandes (mediana del nódulo > 30 mm en el *grupo NEOAD* frente a 20 mm en el *grupo NO-NEOAD*) y con mayor tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CHC y la realización del trasplante (media de 12,5 meses en el *grupo NEOAD* frente a 5,8 meses en el *grupo NO-NEOAD*), lo que conlleva mayor riesgo de crecimiento tumoral. Además, los pacientes tratados cuentan con una mejor reserva funcional hepática (87,7% Child A o B en el *grupo NEOAD* frente al 52,5% en el *grupo NO-NEOAD*) lo que permite realizar las diferentes terapias con mayor garantía, así como una menor puntuación del sistema MELD funcional (mediana de 11 en el *grupo NEOAD* frente a 15 en el *grupo NO-NEOAD*) y mayor proporción de infección crónica por VHC (70,9% en el *grupo NEOAD* frente al 59,7% en el *grupo NO-NEOAD*) implicada en el pronóstico post-trasplante como posteriormente veremos. Por último, los pacientes tratados preoperatoriamente tienen mayor proporción de tumores pobremente diferenciados e indiferenciados (16,3% en el *grupo NEOAD* frente al 8,4% en el *grupo NO-NEOAD*) y con un porcentaje de necrosis tumoral mayor (58,7% necrosis \geq 60% en el *grupo NEOAD* frente al 11,5% en el *grupo NO-NEOAD*).

A pesar de la naturaleza retrospectiva de este trabajo cabe destacar que se trata de un estudio realizado en un único centro, con un número reducido de cirujanos con gran experiencia en TH y técnica quirúrgica sistematizada, con una amplia experiencia del equipo de radiólogos intervencionistas especializado en terapias locorregionales hepáticas y un grupo muy restringido de patólogos dedicado al

estudio de toda la patología hepática. La Unidad de Trasplante Hepático de este centro está constituida por un mismo equipo multidisciplinar implicado en la toma de decisiones sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con CHC. Además, cuenta con una serie amplia de pacientes cuyos datos se han recopilado de manera prospectiva, reduciendo parcialmente la propia heterogeneidad inherente a los estudios retrospectivos.

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES DE LA SERIE

Durante el periodo comprendido entre Enero de 2002 y Diciembre de 2011 se trasplantaron 1068 pacientes en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, de los cuales 335 (31,4%) fueron por cirrosis hepática con CHC confirmado en la pieza de hepatectomía. Este porcentaje está dentro de lo esperado según la publicación de E. Ramos y colaboradores, donde la proporción de pacientes trasplantados por CHC entre los 17 grupos españoles de TH varía entre el 14% y el 38%, con una mediana de 25%¹⁸⁴.

La serie analizada en esta tesis ha incluido los 335 pacientes con cirrosis hepática y diagnóstico de CHC confirmado en la pieza de hepatectomía, trasplantados consecutivamente durante el periodo de 10 años. Han sido excluidos aquellos casos con diagnóstico radiológico preoperatorio de CHC no confirmado en la pieza de hepatectomía (falsos positivos).

5.2.1. Edad

A pesar de provenir todos los receptores del estudio de una región específica de España, comparando los datos descriptivos con los de otras grandes series publicadas tanto a nivel nacional como mundial, no se advierten importantes diferencias¹⁸⁵. De este modo, la mediana de edad de los pacientes trasplantados fue de 58 años (RIC 52-63), semejante a lo publicado por la ONT a nivel nacional donde más del 50% de los receptores hepáticos tienen entre 40 y 60 años¹⁸⁵.

La relación significativa entre la edad del paciente trasplantado y la mortalidad del mismo ha sido estudiada en múltiples trabajos¹². Concretamente, el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) presenta datos que muestran una disminución del porcentaje de supervivencia del 58 al 44% cuando se comparan receptores más jóvenes frente a aquellos mayores de 60 años¹⁸⁵.

Al analizar la asociación de la edad con la supervivencia tras el trasplante en los pacientes de nuestra serie hemos observado que la edad se asoció de forma significativa con la SG de forma que por cada año de edad tras el

trasplante el riesgo de muerte se multiplica por 1,04 ($p=0,002$, HR 1,04, IC95% 1,01-1,07) y con la SLE de forma que por cada año de edad tras el trasplante el riesgo de muerte o recidiva tumoral se multiplica por 1,03 ($p=0,003$, HR 1,03, IC95% 1,01-1,06). Los pacientes trasplantados con recidiva tumoral presentaron edades similares a aquellos sin recidiva (media de 58,7 años frente a 56,7, $p=0,101$, HR 1,04, IC95% 0,99-1,09), por lo que la edad no ha resultado un factor de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes de la serie estudiada.

5.2.2. Sexo

El 83,3% de los pacientes eran hombres, coincidiendo con otras publicaciones mundiales en las que se evidencia que la aparición del CHC es más frecuente en los hombres que en las mujeres (relación, 3-8/1)^{4,5}.

5.2.3. Etiología de la cirrosis hepática

La causa más frecuente de la cirrosis hepática de los pacientes de la serie con CHC injertado fue el virus C (66,6%), tanto como infección única como coinfección con otros virus, seguido del alcohol (19,4%). Estos datos coinciden con lo publicado en el registro europeo, donde los factores de riesgo más frecuentemente asociados al CHC son la infección crónica por VHC y el consumo crónico de etanol⁷¹.

En este estudio, hemos encontrado diferencias en la supervivencia de los pacientes con CHC trasplantado en función del agente etiológico implicado en la cirrosis hepática. Así, la SG a los 5 años de los pacientes con infección por VHC fue del 55,8% frente al 76,3% de los VHC negativo ($p=0,005$) y la SLE a los 5 años en VHC positivo del 54,6% frente al 70,4% en los VHC negativos ($p=0,007$). Entre los pacientes que presentaron recidiva tumoral tras el trasplante, el porcentaje de VHC positivo fue similar respecto a los no recidivados (76,2% frente al 65,2%, $p=0,269$, HR 1,50, IC95% 0,73-3,07), por lo que la etiología de la cirrosis por VHC positivo no ha sido un predictor pronóstico de recidiva entre los pacientes de la serie estudiada.

En 2002, A. Moya y colaboradores publicaron resultados similares, con SG a los 5 años del 59% en pacientes VHC positivo frente al 77% en VHC negativo¹⁷⁰.

Posteriormente, en la revisión realizada por RT. Groeschl y colaboradores de un total de 7742 pacientes obtenidos del registro americano de la OPTN, concluyeron que la infección por VHB y por VHC influye en el pronóstico de los pacientes trasplantados por CHC. Así, los pacientes con VHB+ y VHC+ presentaron una SG a los 5 años del 62% frente al 78% de aquellos VHB+ y VHC- ($p < 0,001$, HR 1,29, IC95% 1,13-1,47)¹⁷¹.

5.2.4. Tiempo en lista de espera

La mediana de tiempo de permanencia en lista de espera de los pacientes de nuestra serie fue de 3,6 meses (RIC 1,5-6), sin superar los 6 meses en el 75,7% de los casos. Este tiempo entra dentro de lo esperado ya que en España, el tiempo medio de espera hasta el trasplante es, aproximadamente, de 6 meses, y la mitad de los pacientes se trasplantan dentro de los primeros 3-4 meses desde su inclusión en lista de espera¹⁸⁵.

En este trabajo los pacientes que permanecen en lista de espera menos de 6 meses tienen una SG a los 5 años y una SLE similar a aquellos que están más tiempo en lista, sin alcanzar la significación estadística (SG del 70,2% en pacientes en lista de espera > 180 días frente al 60,5% en ≤ 180 días, $p=0,370$) (SLE del 68,2% frente al 57,9%, respectivamente, $p=0,353$). Estos resultados difieren de lo esperado al pensar que aumentando el tiempo en lista de espera puede progresar la enfermedad tumoral y empeorar el pronóstico postrasplante.

Sin embargo, recientemente se han publicado algunos artículos que sugieren que un tiempo corto en lista de espera de los pacientes con CHC se asocia a un mayor riesgo de recidiva. Es el caso del estudio de ML. Samoylova y colaboradores en el que la incidencia de recidiva tumoral al año fue inferior en los pacientes que estuvieron en lista durante más de 120 días (2,2% frente al 3,9%, $p=0,002$), por lo tanto recomiendan que los pacientes con CHC se sometan a un periodo mínimo en lista de espera de 3 meses¹⁸⁶.

En cambio, autores como T. Bitterman y colaboradores no consideran que la prolongación del tiempo en lista de espera favorezca una selección de tumores con características histológicas más favorables¹⁸⁷.

5.2.5. Grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular tratado antes del trasplante

En esta serie estudiada, 196 pacientes recibieron tratamiento locorregional antes del trasplante, de los cuales 159 (81,1%) tenían tumores con criterios de Milán y 37 (18,9%) excedían estos criterios en la imagen radiológica realizada en el momento del diagnóstico del CHC. La intención del tratamiento pretrasplante de los 159 pacientes con CHC con criterios de Milán era evitar su progresión estando en lista de espera y su salida de la misma. Mientras que el objetivo de tratar a los 37 tumores extra-Milán era conseguir su reducción hasta los criterios aceptados para trasplante (*downstaging*).

a. Tipo de tratamiento locorregional radiológico

Respecto al tipo de terapia locorregional utilizada para el tratamiento pretrasplante del CHC, no hay evidencia para recomendar un método terapéutico frente a otro³¹, aunque la tendencia de la mayoría de los grupos es a utilizar procedimientos de destrucción tumoral, siempre que lo permitan las características del tumor y del paciente^{160,163}.

Los CHC de nuestra serie se han tratado con QETA (87,2%), RF (19,9%) y con IPE (5,6%), siendo la quimioembolización el tipo de terapia más empleada, como en el estudio prospectivo publicado por Ravaioli (QETA en el 67,2% de los casos, RF en el 25,4% e IPE en el 13,1%)⁹⁸.

En este estudio no se han observado diferencias significativas al comparar el tipo de terapia locorregional en función del número de nódulos tratados, aunque la tendencia ha sido emplear la RF en nódulos únicos (22,7% de nódulos únicos frente al 14,3% de nódulos múltiples, $p=0,198$). Sin embargo, si que hemos observado diferencias al realizar

esta comparación en función del tamaño máximo de los mismos, utilizando la RF para tratar los nódulos de menor tamaño (34,3% en nódulos < 30 mm frente al 12,2% en nódulos de 31-40 mm y 12,3% en nódulos > 40 mm, $p=0,004$).

La terapia más empleada en nuestra serie fue la QETA a pesar de que la mayoría de los nódulos tratados fueron únicos y menores de 40 mm. Este hecho puede explicarse por el concepto de “migración terapéutica”, que consiste en que en tumores pequeños cuyo acceso percutáneo no es factible principalmente por su localización (localizaciones muy craneales o cercanas a otras estructuras anatómicas vecinas), se ha realizado QETA. A esta excepción, hay que añadir también que durante los años del presente estudio se tendía a realizar más QETA que RF, a pesar de existir indicación de RF, debido a las preferencias del operador con un perfil predominantemente endovascular y no percutáneo.

Los pacientes de este grupo tenían una función hepática conservada (56,1% eran Child A y 31,6% Child B), lo que ha permitido utilizar la QETA para tratar la mayoría de los CHC (87,2%), bien como terapia única (144 casos) o asociada a otras terapias (27 casos).

Respecto al tipo de quimioembolización, la QETA convencional fue más usada que la QETA DEB doxorubicina (73,7% frente al 26,3%). Hay varios estudios publicados acerca de la seguridad y efectividad de la QETA mediante partículas con doxorubicina^{125,126}, incluso sugieren su superioridad frente a la QETA convencional respecto a las tasas de respuesta tumoral completa conseguida (27% frente al 22%)¹²⁴. Sin embargo, en este trabajo se utilizó más la QETA convencional en el periodo de tiempo analizado dado que el sistema de quimioembolización con partículas cargadas con doxorubicina no se implantó en nuestro centro hasta el año 2008, no siendo hasta el año 2009 cuando el uso de QETA convencional pasó a ser de uso muy esporádico.

No hemos observado diferencias en las variables anatomopatológicas de mal pronóstico del CHC entre los pacientes tratados con QETA convencional y aquellos tratados con QETA DEB doxorubicina. La SG y SLE de los pacientes tratados con QETA convencional es similar a los

tratados con QETA DEB doxorubicina, sin diferencias significativas ($p=0,525$ y $p=0,259$).

b. Evaluación de la respuesta radiológica al tratamiento pretrasplante

Nuestro trabajo evaluó la respuesta al tratamiento pretrasplante según el número de nódulos y el tamaño de los mismo, clasificando a los tumores en función de los criterios de Milán radiológicos en la prueba de imagen realizada tras el tratamiento y antes del trasplante, igual que otras publicaciones^{98,115,188-191}. No ha sido posible evaluar la respuesta al tratamiento mediante los criterios mRECIST¹³⁵, a pesar de que son los recomendados por las guías europeas^{4,31}.

Los radiólogos de nuestro centro, con el empleo de la QETA convencional, adoptaron inicialmente como criterios de respuesta la agregación homogénea del Lipiodol® en la lesión tratada y la disminución de su tamaño. Si existía un claro realce tras el estudio de TC con contraste, se consideraba criterio de falta de respuesta, indicando un nuevo retratamiento. El seguimiento se realizó mediante una TC al mes del procedimiento en todos los casos, interpretando el grado de respuesta según la agregación del Lipiodol®, la disminución del tamaño tumoral y la presencia o no de realce tumoral tras la administración de contraste. Se realizaron TC de rutina a pesar de recomendarse el seguimiento mediante RM en caso de emplear Lipiodol® en la técnica terapéutica, debido a mayor disponibilidad de la técnica, dado que la RM no estaba instalada dentro del propio hospital.

El criterio que hemos tenido en cuenta para definir *downstaging* ha sido la modificación del estadio radiológico del CHC según los criterios considerados para trasplante, es decir, el cambio de extra-Milán a Milán tras el tratamiento pretrasplante. Siguiendo este principio, observamos que el número de pacientes con CHC fuera de criterios de Milán radiológico de nuestra serie fue significativamente inferior tras el tratamiento locorregional (18,9% antes del tratamiento frente al 12,8% tras el mismo, $p<0,001$), por lo que el tratamiento pretrasplante consiguió el *downstaging* en el 64,9% de los CHC fuera de criterios de Milán

tratados preoperatoriamente. Este porcentaje es similar a lo publicado en otros trabajos, donde los rangos de frecuencia de *downstaging* varían entre el 24% y el 71%^{98, 112, 113, 189, 191}. Pero hay que tener en cuenta que los estudios sobre la disminución del estadio tumoral mediante el tratamiento pretrasplante son muy heterogéneos respecto a los criterios utilizados para definir el *downstaging*.

Algunos trabajos tienen en cuenta factores relacionados con la biología tumoral, como el estudio europeo multicéntrico retrospectivo realizado por Q. Lai y colaboradores¹⁹² que consideró los niveles de AFP y el porcentaje de tumor viable tras el tratamiento pretrasplante medido por los criterios mRECIST como factores significativos para un *downstaging* exitoso.

Antes y después del tratamiento, los valores de AFP preoperatorios no variaron de forma significativa (media de AFP antes del tratamiento locorregional de 166,4 frente a 164,2 tras el tratamiento, $p=0,969$). Este hecho no nos ha permitido estudiar su relación pronóstica, como hicieron otros autores como B. Mailey y colaboradores quienes observaron que los pacientes con CHC con niveles elevados de AFP preoperatoria logran buenos resultados tras el trasplante si los niveles de dicho marcador descienden con el tratamiento locorregional pretrasplante¹⁵⁴.

c. Morbilidad del tratamiento locorregional

La morbilidad del tratamiento locorregional fue baja, siendo la principal complicación el síndrome post-embolización, sin observar diferencias significativas entre la QETA convencional y la QETA DEB doxorubicina (20,6% frente al 22,2%, $p=0,735$). Pensamos que la notable diferencia entre el número de pacientes tratados con ambos tipos de QETA y que tuvieron esta complicación ha influido en la falta de diferencias significativas (26 casos con QETA convencional frente a 10 con QETA DEB doxorubicina).

Los datos de esta serie coinciden con lo publicado por J. Lammer y colaboradores (25,9% tras QETA frente a 24,7% tras DEB doxorubicina, $p>0,005$)¹²³.

5.2.6. Grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular no tratado antes del trasplante

El tiempo de permanencia en lista de espera de los pacientes del grupo *NO-NEOAD* fue corto (mediana de 4,3 meses, DE 3,6) y casi la mitad de ellos presentaban una función hepática mal conservada (44,6% con Child C), lo que justifica la no aplicación de terapias locorregionales pretrasplante.

Hemos observado que el porcentaje de pacientes con CHC fuera de criterios de Milán aumentó un 7% (9% tumores extra-Milán en el momento del diagnóstico frente al 16% antes de la realización del trasplante, $p=0,022$) durante el tiempo transcurrido entre la primera prueba radiológica diagnóstica del CHC y la última prueba realizada antes del TH (mediana de 1,4 meses, RIC 0,6-5,4). Pensamos que esta progresión podría explicarse por la ausencia de tratamiento pretrasplante, la propia agresividad tumoral y el tiempo de espera hasta el trasplante.

Entre los pacientes no tratados antes del trasplante se encuentran aquellos con CHC incidental, cuyo porcentaje en nuestra serie fue del 11,6%. Esta cifra es ligeramente superior a lo publicado por E. Ramos y colaboradores, que informan de una proporción de pacientes trasplantados con CHC incidental por los 17 grupos españoles inferior al 10%, confirmando la eficacia, en general, de los criterios diagnósticos y los métodos de estadificación del CHC actualmente empleados¹⁸⁴.

5.3. PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN PARA ESTADIFICAR EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Durante el seguimiento de los pacientes con cirrosis hepática la ecografía abdominal sugirió la presencia de CHC en 87 (29,4%) casos. Éstos fueron confirmados posteriormente mediante la realización de pruebas de imagen dinámicas (TC y/o RM). En todos los pacientes incluidos en el estudio (n=335) se realizó, al menos, una TC dinámica hepática antes del TH. Además, en 136 (46%) casos se confirmó el diagnóstico radiológico de CHC mediante RM dinámica hepática. Un total de 296 (88,4%) pacientes se trasplantaron con diagnóstico de CHC conocido preoperatoriamente.

Uno de los hallazgos del presente estudio que puede suscitar preocupación es el hecho de que, en el estudio anatomopatológico de la pieza de hepatectomía, se evidenciaron 39 CHC no conocidos en las pruebas de imagen realizadas preoperatoriamente (11,6% de CHC incidentales). Este porcentaje es ligeramente superior a las series de pacientes trasplantados por los 17 grupos españoles de TH, cuyo porcentaje de CHC incidental fue inferior al 10%¹⁸³.

La cifra de CHC incidentales de nuestra serie podría estar justificada parcialmente por el hecho de que estos 39 casos se trasplantaron con una prueba de imagen preoperatoria menos reciente que aquellos con CHC conocido (media de tiempo transcurrido entre la última prueba radiológica realizada preoperatoriamente en el grupo de CHC incidental y el trasplante de 4,8 meses frente a 2,2 meses en el grupo de CHC conocido, $p < 0,001$).

Por otro lado, se observó una significativa discordancia entre la clasificación Milán radiológica antes del trasplante con la anatomopatológica postoperatoria, ya que 72 CHC extra-Milán anatomopatológicos fueron considerados dentro de Milán radiológicamente en el preoperatorio ($p < 0,001$, índice de kappa 0,178, 62,9%). Por lo que el porcentaje total de infraestadificación radiológica observado en nuestra serie fue del 33,1%.

En el grupo de pacientes con CHC infraestadificados (n=111) el tiempo transcurrido entre la última prueba de imagen preoperatoria y la realización del TH fue significativamente mayor respecto al del grupo de los no infraestadificados (media de 3,2 meses frente a 2,2 meses, $p < 0,001$, OR 1,18), siendo éste un factor de

riesgo de infraestadificación radiológica tras el estudio multivariable ($p=0,070$, HR 1,10, IC95% 0,99-1,22). Pensamos que el hecho de disponer de una prueba de imagen menos reciente antes del trasplante puede justificar la incorrecta estadificación radiológica.

Además, el número de casos no tratados preoperatoriamente fue mayor entre los casos infraestadificados que en los no infraestadificados (59,9% frente al 32,6%, $p<0,001$, OR 0,33). La realización de un tratamiento locorregional preoperatorio implica hacer más pruebas radiológicas seriadas para control de la efectividad del propio tratamiento, por lo que se puede justificar que los CHC tratados tengan un menor porcentaje de infraestadificación.

Otra variable significativa que puede explicar la tasa de infraestadificación radiológica de los CHC hallada en esta serie fue el tamaño de los nódulos tumorales, observando nódulos más pequeños entre los pacientes infraestadificados respecto a los no infraestadificados (media de 19,9 mm frente a 28,7 mm, $p<0,001$, OR 0,96). De hecho, ésta fue una de las variables considerada como factor de infraestadificación radiológica tras el estudio multivariable ($p=0,014$, HR 0,97, IC95% 0,95-0,99).

A pesar de los progresivos avances tecnológicos en las pruebas de imagen utilizadas para evaluar el CHC (ecografía, TC y RM), se ha comprobado que éstas pueden subestimar o sobreestimar las características morfológicas del mismo cuando se comparan con los hallazgos histológicos del hígado explantado, como ya hemos comentado previamente^{75,187,189}. En esta discordancia entre los hallazgos radiológicos y los anatomopatológicos juega un papel muy importante el tamaño del CHC. Mientras que las lesiones tumorales mayores de 20 mm, por lo general, cumplen el criterio mayor diagnóstico de CHC de realce durante la fase arterial (acumulación de contraste en la fase arterial) y el lavado en la fase venosa del estudio dinámico, esta propiedad es menos frecuente en las lesiones menores de 20 mm.

Por tanto, pensamos que el porcentaje de infraestadificación radiológica observado en el estudio de esta serie (33,3%) se puede justificar, por una parte, por errores de las propias pruebas de imagen en la estadificación del CHC secundarios al tamaño tumoral y, por otra parte, por tratarse de un estudio retrospectivo en el que se incluyen los CHC confirmados en la pieza de hepatectomía.

Nuestros resultados coinciden con otros autores^{74,75,143}, concretamente con D. DuBay y colaboradores quienes observaron cifras de infraestadificación del 30% al analizar prospectivamente una serie de 294 pacientes trasplantados por CHC¹⁸⁸.

En cambio, otros autores han observado tasas superiores de discordancia entre la radiología y anatomía patológica, como NN. Nissen y colaboradores que examinan retrospectivamente las piezas de hepatectomía de 122 casos trasplantados por CHC con el objetivo de identificar factores de riesgo de recidiva tumoral. Tras el análisis evidencian que el 44% de los pacientes trasplantados con CHC con criterios de Milán radiológicos preoperatorios son extra-Milán en el estudio anatomopatológico¹⁸⁹.

Cifras de infraestadificación muy inferiores (8%) muestran el estudio de U. Cillo y colaboradores, aunque se trata de una corta serie de pacientes (n=33)⁷⁵.

5.4. INFLUENCIA DE LAS DISTINTAS VARIABLES EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La mediana de tiempo de seguimiento de todos los pacientes de la serie fue de 46,8 meses (RIC 21,5-79,5). El tiempo de seguimiento observado en esta serie fue superior a lo publicado en otras series como la de A. Díaz-Sánchez, con una mediana de seguimiento de 29,6 meses (1-89)¹⁹¹ o la de KM. Chan, con una media de seguimiento de 30,7 meses (3,4-125)¹⁶².

Siguiendo la premisa de seleccionar a los pacientes con CHC y cirrosis hepática candidatos para trasplante hepático según la clasificación de los criterios de Milán, la SG a 1, 3 y 5 años de nuestra serie de 335 casos fue del 84,7%, 73,4% y 62,5% y la SLE de 82,1%, 69,9% y 59,9%.

Estas cifras se ajustan a lo recomendado por la última Conferencia Internacional de Consenso³¹ y son similares a la de los pacientes trasplantados por patología benigna (SG a los 5 años del 65-87%)^{71,72}. Además, en términos de supervivencia, los resultados observados en los pacientes con cirrosis hepática y CHC trasplantados de esta serie son semejantes por otras publicaciones europeas^{72,73} y por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), con cifras registradas a nivel nacional de SG a 1, 3 y 5 años del 86,4%, 74,4% y 66,3%¹⁸⁵.

Durante el periodo de seguimiento de los 335 pacientes con CHC trasplantados, un total de 42 (12,5%) casos presentaron recidiva tumoral, apareciendo en la mayoría de casos en los primeros 2 años tras el trasplante (66,7% de los casos con recidiva). La tasa de recidiva a los 5 años fue del 13,5%.

La tasa de recidiva de esta serie entra dentro de los resultados mínimos exigibles según la última revisión realizada por E. Ramos y colaboradores sobre el grado de homogeneidad en el tratamiento del CHC de los grupos españoles de TH, en el que se considera que la incidencia de recidiva a los 5 años debe ser inferior al 15%¹⁸⁴.

En los diferentes estudios esta cifra varía considerablemente, desde el 4%¹⁰¹ hasta el 20,7%¹¹⁰ y la recidiva suele ocurrir durante los primeros dos años tras el trasplante, asociándose con una mediana de supervivencia de menos de un año (RIC 7-18 meses) desde el momento de su diagnóstico¹⁷³.

5.4.1. Diferencias entre los pacientes de la serie distribuidos en función del tratamiento pretrasplante

Los pacientes del *grupo NEOAD* presentaron diferencias significativas respecto a los del *grupo NO-NEOAD* en diferentes variables que, como veremos posteriormente, tienen influencia en la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con CHC trasplantados. Estas variables son:

- a. Función hepática: el 87,7% de los pacientes tratados presentaban una función hepática conservada (Child A o B) frente al 52,5% de los no tratados ($p < 0,001$). Es importante tener en cuenta que la aplicabilidad de los tratamientos locorregionales en el CHC está limitada por la reserva funcional hepática del paciente.
- b. MELD: los pacientes tratados presentaban mejor puntuación MELD funcional respecto a los no tratados (mediana 11 frente a 15, $p < 0,001$).
- c. Etiología de la cirrosis: los pacientes tratados presentaron un mayor porcentaje de infección crónica por virus C que los no tratados (70,9% frente al 59,7%, $p = 0,033$).
- d. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CHC y el TH: entre los pacientes tratados pasó más tiempo entre el diagnóstico radiológico del CHC y la realización del trasplante que en los no tratados (media de 12,5 meses frente a 5,8, $p < 0,001$). Este dato parece lógico dado que el tratamiento locorregional pretrasplante se indica cuando el tiempo esperable en lista de espera es $>$ de 6 meses.
- e. Grado de diferenciación tumoral: el número de CHC pobremente diferenciados e indiferenciados en el estudio anatomopatológico fue mayor entre los tratados que en los no tratados (16,3% frente al 8,4%, $p = 0,001$).

- f. Necrosis tumoral: los CHC tratados presentaron un porcentaje de necrosis superior al 60% en mayor proporción que aquellos no tratados (58,7% frente al 11,5%, $p=0,001$), resultado lógico y esperable dado que la necrosis tumoral es un efecto propio del tratamiento locorregional. En este trabajo utilizamos el mismo punto de corte del porcentaje de necrosis que el publicado por KM. Chan y colaboradores, quienes identificaron el porcentaje de necrosis tumoral $\geq 60\%$ como factor independiente relacionado con baja tasa de recidiva tumoral tras el TH¹⁶².

Así se comprueba cómo los pacientes del *grupo NEOAD* corresponden a aquellos con mejor reserva funcional hepática que permita realizar dichos procedimientos con total garantía, con mayor número de casos con VHC + y con mayor porcentaje de tumores pobremente diferenciados e indiferenciados y, por lo tanto, con variables implicadas en el pronóstico tras el trasplante^{136,137,171}.

Tras el estudio multivariable, identificamos como factores de confusión entre la recidiva tumoral y el tratamiento pretrasplante los niveles de AFP preoperatoria ≥ 1000 ng/ml ($p=0,271$, HR 2,31, IC95% 0,52-10,38), el grado de diferenciación pobremente diferenciado ($p<0,001$, HR 5,88, IC95% 2,30-15,03), la presencia de invasión microvascular ($p=0,002$, HR 5,04, IC95% 1,80-14,16) y la presencia de satelitosis tumoral ($p=0,011$, HR 2,32, IC95% 0,91-5,92).

Se trata, por tanto, de dos grupos heterogéneos que hemos comparado retrospectivamente con cautela.

5.4.2. Influencia del tratamiento pretrasplante en la recidiva tumoral y supervivencia global de los pacientes trasplantados

Diversos estudios han evaluado la influencia del tratamiento locorregional pretrasplante y sugieren un discreto beneficio en cuanto al aumento de la supervivencia y reducción de la recidiva tumoral, aunque la mayoría son estudios retrospectivos no aleatorizados por lo que no podemos hablar con suficiente evidencia científica del efecto beneficioso del tratamiento

pretrasplante en el pronóstico de los pacientes trasplantados.

El trabajo de G. Millonig y colaboradores mostró como los pacientes tratados con QETA con posterior respuesta completa o parcial a dicho tratamiento tienen tasas de SG a los 5 años superiores respecto a aquellos en los que no se evidencia respuesta tumoral (85,1% y 63,9% frente al 51,4%)¹⁵⁶.

En 2013, M. Pompili y colaboradores revisaron los resultados publicados hasta el momento por varios autores sobre el tratamiento pretrasplante con intención *downstaging* de pacientes en lista de espera con CHC extra-Milán. Concluyen afirmando que el tratamiento locorregional del CHC estadio UNOS-T2 disminuyen la tasa de salida de lista de espera y tienen un impacto positivo en la recidiva tumoral y en la supervivencia global tras el trasplante, al menos en pacientes con necrosis completa tumoral¹⁶³.

El estudio de M. Ravaioli y colaboradores analizó la supervivencia de 120 pacientes trasplantados y observan similares tasas de SLE a 1 y 3 años entre los pacientes con CHC con criterios de Milán (80% y 71%) y en los pacientes con CHC en los que se ha conseguido *downstaging* tras tratamiento pretrasplante (78% y 71%), sin diferencias significativas ($p > 0,005$)⁹⁸.

Por otro lado, otros trabajos observacionales han demostrado cómo los pacientes con CHC tratados preoperatoriamente tienen bajas tasas de salida de LE, tanto con QETA como con RF.

Concretamente, el estudio de G. Millonig previamente comentado demostró tasas de salida de LE del 3% en 68 pacientes con CHC tratado mediante QETA preoperatoriamente¹⁵⁶.

V. Mazzaferro y colaboradores reportó tasas de abandono de LE por progresión tumoral del 0% en 40 pacientes con CHC con criterios de Milán tratados con RF antes del trasplante¹⁰¹.

En un trabajo publicado en 2005 por DS. Lu y colaboradores en el que se incluyeron una serie corta de 52 pacientes, objetivaron un porcentaje de salida de LE del 5,8% a los 12 meses entre los pacientes con CHC tratados mediante RF antes del trasplante¹⁰⁹.

El impacto del tratamiento pretrasplante en la salida de LE no se ha valorado en este trabajo, puesto que la población de estudio estaba formada por la cohorte de pacientes que recibieron finalmente el TH y no los que se

incluyeron inicialmente en la lista, por lo que no se ha podido realizar un análisis por intención de tratamiento.

5.4.2.1. Supervivencia global y libre de enfermedad en función del tratamiento

En general, en el presente estudio no hemos observado diferencias en la SG ni en la SLE entre los pacientes del *grupo NEOAD* y los del *grupo NO-NEOAD*. Así, la SG de esta serie analizada a los 5 años fue del 59,3% entre los pacientes del *grupo NEOAD* y del 66,8% en los del *grupo NO-NEOAD* ($p=0,403$), y la SLE del 55,7% y del 65,7% ($p=0,178$) respectivamente.

A. Díaz-Sánchez y colaboradores publican cifras similares en su revisión de 67 pacientes con CHC, 46 (68,7%) tratados preoperatoriamente con QETA, RF y IPE y 21 (31,3%) no tratados. Observaron tasas de SG a los 5 años del 51,9% entre los tratados frente al 67,3% de los no tratados ($p=0,93$), y de SLE del 53,4% frente al 64,1% ($p=0,94$)¹⁹¹.

Un estudio de casos y controles retrospectivo multicéntrico en Francia comparó 100 pacientes con CHC tratado antes del trasplante con otros 100 casos no tratados. Las tasas de SLE fueron superiores en el grupo de pacientes tratados (69% frente al 64%) pero sin diferencias significativas¹⁹³.

Otros autores como PM. Porrett y colaboradores compararon 30 pacientes tratados con 33 pacientes no tratados antes del trasplante, sin evidenciar ninguna diferencia en la supervivencia entre los grupos (SG a los 3 años del 84% frente al 91%, $p>0,1$), aunque debe tenerse en cuenta que sólo el 20% de los pacientes tratados tenía CHC con necrosis completa en el análisis anatomopatológico del explante¹⁹⁴.

Aunque no observamos diferencias significativas en las supervivencias de los pacientes de nuestra serie en función del tratamiento pretrasplante, llama la atención observar una mayor SG y SLE a los 5 años entre los pacientes del *grupo NO-NEOAD* (66,8% y 65,7%) respecto a los del *grupo NEOAD* (59,3% y 55,7%), como ocurre en el trabajo del grupo de A. Díaz-Sánchez comentado

previamente¹⁹¹.

Esta diferencia objetivada en el presente estudio se podría justificar en primer lugar, porque en un porcentaje de casos, la indicación de tratamiento locorregional antes del TH a los pacientes del *grupo NEOAD* fue por presentar un CHC fuera de criterios de Milán o con riesgo de progresar superando estos criterios durante el tiempo en lista de espera. De este modo, los pacientes tratados preoperatoriamente tenían tumores de mayor tamaño respecto a los no tratados (mediana del tamaño del nódulo mayor de 30 mm en el *grupo NEOAD* frente a 20 mm en el *grupo NO-NEOAD*) y mayor porcentaje de tumores fuera de criterios de Milán (18,9% en el *grupo NEOAD* frente al 0,9% en el *grupo NO-NEOAD*).

En segundo lugar, las diferencias en la etiología de la cirrosis hepática entre ambos grupos de pacientes podrían justificar las distintas supervivencias. Así, los pacientes del *grupo NEOAD* son VHC positivos en mayor proporción que los del *grupo NO-NEOAD* (70,9% frente al 59,7%, $p=0,033$). Como ya hemos comentado previamente, la positividad del VHC se relaciona significativamente con la SG y SLE de los pacientes de nuestra serie, por lo que creemos que también puede influir en que los pacientes no tratados tengan unas supervivencias superiores respecto a los tratados.

5.4.2.2. Recidiva tumoral en función del tratamiento

Otro de los resultados obtenidos que destaca es cómo la recidiva del CHC de los casos estudiados fue más frecuente entre los pacientes del *grupo NEOAD* que entre los del *grupo NO-NEOAD* (16,8% frente al 6,5%, $p = 0,005$). A pesar de este resultado inicial, el haber recibido tratamiento antes del trasplante no se relacionó con la recidiva tumoral en el estudio multivariable, coincidiendo con otros trabajos publicados en los que el tratamiento locorregional pretrasplante no influyó en la frecuencia de recidiva tumoral^{190,191,193}.

Hay varios motivos que podrían justificar este resultado. Uno de ellos sería el hecho de que entre los pacientes tratados hay mayor

proporción de virus VHC positivos respecto a los no tratados (70,9% frente al 59,7%, $p=0,033$). Sin embargo, la etiología de la cirrosis no resultó significativa en el análisis multivariable sobre los factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes de la serie estudiada.

El otro motivo, sería la mayor proporción de tumores pobremente diferenciados e indiferenciados entre los pacientes del *grupo NEOAD* respecto a los del *grupo NO-NEOAD* (16,3% frente al 8,4%, $p=0,001$). Como en el estudio multicéntrico publicado por J. Fan y colaboradores en 2009 en el que analizaron los factores implicados en el pronóstico de 1078 pacientes trasplantados con CHC e identificaron el grado de diferenciación tumoral como factor pronóstico independiente ($p=0,001$)¹³⁶.

No obstante, algunos estudios parecen confirmar un efecto positivo del tratamiento pretrasplante en la reducción de la recidiva del CHC después del TH, como el de G. Millonig y colaboradores quienes registraron tasas de recidiva del 7,6% en pacientes tratados antes del trasplante, en una media de seguimiento de $3,1 \pm 2,6$ años tras el TH¹⁵⁶.

En otra serie de 147 candidatos (CHC 38% fuera de criterios de Milán) tratados antes del TH, se observó una respuesta completa o parcial en el 57,8% de los casos. Los pacientes trasplantados con enfermedad estable o ninguna respuesta al tratamiento locorregional pretrasplante tuvieron 6 veces más riesgo de recidiva tumoral tras el trasplante en comparación con los pacientes con una respuesta completa o parcial (13% vs 2%)¹⁵⁹.

En otro estudio que incluyó a 315 pacientes con CHC (17% extra-Milán) tratados preoperatoriamente, se observó una respuesta completa al tratamiento en el 49,1% de los casos; aquellos casos con respuesta parcial o nula respuesta al tratamiento mostraron un riesgo significativamente mayor de recurrencia del CHC en comparación con los pacientes con una respuesta completa (19,4% vs 5,5%)¹⁶⁰.

5.4.2.3. Supervivencia global y recidiva tumoral en los pacientes con carcinoma hepatocelular y efecto *downstaging* tras el tratamiento pretrasplante

A pesar de que no hay ningún ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado que la aplicación de tratamientos locorreionales durante el tiempo de espera aumente la supervivencia tras el trasplante, algunos estudios han mostrado que aquellos pacientes con CHC que excede los criterios de Milán con respuesta objetiva tras la aplicación de un tratamiento locorreional (*downstaging*) presentan un pronóstico similar tras el TH comparado con los pacientes con criterios de Milán de entrada^{110,112}. Estos trabajos se basan en que, teóricamente, el proceso de *downstaging* permite seleccionar aquellos CHC que responden a los tratamientos pretrasplante y, por tanto, tienen una biología tumoral más favorable de cara al pronóstico post-trasplante¹¹³.

En la serie estudiada, de los 37 pacientes con CHC extra-Milán en el momento del diagnóstico que recibieron tratamiento pretrasplante, 24 (64,9%) pasaron a cumplir criterios de Milán en la reevaluación radiológica antes del trasplante. Los 13 (35,1%) casos que continuaron con CHC fuera de criterios de Milán tras el tratamiento, se trataron con un número mayor de sesiones en comparación con los *downstaging* (38,5% de los CHC extra-Milán necesitaron ≥ 2 sesiones frente al 29,2% de los CHC con *downstaging*, $p=0,060$).

En el análisis de supervivencia de esta serie, observamos que los pacientes en los que se consiguió el *downstaging* radiológico con el tratamiento locorreional pretrasplante presentaron una supervivencia a los 5 años similar respecto a aquellos con CHC que cumplía Milán antes del TH sin haber recibido tratamiento, pero sin alcanzar la significación estadística (SG del 62,8% frente al 61,5%, $p=0,747$) (SLE del 59,4% frente al 58,7%, $p=0,861$). Estos resultados apoyan la premisa que el tratamiento pretrasplante en los pacientes con CHC fuera de criterios de Milán está justificado en los CHC con estadio UNOS-T2 en los que se prevé una permanencia en lista de espera de al

menos 6 meses siempre que su supervivencia a los 5 años sea similar a aquellos pacientes con CHC con criterios de Milán iniciales³¹.

En general, según los datos disponibles en la actualidad, los rangos de *downstaging* oscilan entre el 24% y el 70,5% pero los estudios que publican estas tasas son heterogéneos respecto al tipo de terapia locorregional utilizada y respecto a los criterios para definir un exitoso *downstaging* (Tabla 56).

Referencia bibliográfica	Tratamiento	Pacientes	Criterio de <i>downstaging</i> exitoso	<i>Downstaging</i>	SLE	SG
Otto y col. ¹¹²	QETA	62	Descenso del tamaño $\geq 30\%$	34 (55%)	65% a los 5 años	73,2% a los 5 años
Cillo y col. ²⁰⁵	QETA, RF, PEI, cirugía	40	Criterios de Milán	-	Recidiva: 0 pacientes	> 90% a los 3 años
Chapman y col. ¹⁹⁵	QETA	76	Criterios de Milán	18 (24%)	50% a los 5 años	93,8% a los 5 años
Yao y col. ¹¹³	QETA, RF, cirugía	61	UCSF	43 (70,5%)	92% a los 2 años	92% a los 2 años
Ravaoli y col. ⁹⁸	QETA, RF, PEI, cirugía	48	Criterios de Milán y AFP < 400 ng/ml	32 (67%)	71% a los 3 años	-
De Luna y col. ¹⁹⁶	QETA	27	Criterios de Milán	17 (63%)	-	78,8% a los 3 años
Jang y col. ¹⁹⁷	QETA	386	Criterios de Milán o necrosis completa	160 (41,5%)	63,3% a los 5 años	54,6% a los 5 años
Bargellini y col. ¹⁵⁸	QETA	33	mRECIST	-	74,4% a los 5 años	72,5% a los 5 años

Tabla 56. Estudios sobre el tratamiento pretrasplante locorregional del carcinoma hepatocelular.

En algunos de estos estudios, la única terapia locorregional utilizada fue la QETA^{112,158,195-197}. En cambio, en otros se utilizó un enfoque multimodal, incluyendo RF, PEI o resección quirúrgica^{98,113,205}.

La mayoría de los trabajos son series de pocos pacientes (n=18-43), excepto el de JW. Jang y colaboradores en el que incluyen 386 casos con CHC extra-Milán tratado preoperatoriamente mediante QETA¹⁹⁷.

Además, en estas publicaciones se han utilizado diferentes criterios para considerar un *downstaging* exitoso. Aunque la mayoría han considerado el cambio de estadio extra-Milán a Milán, otros como G. Otto y colaboradores solo tienen en cuenta el descenso en el tamaño

tumoral tras el tratamiento¹¹². En cambio, M. Ravaioli y colaboradores añaden a los criterios de Milán los niveles de AFP preoperatoria por debajo de 400 ng/ml como factor significativo para considerar el *downstaging*⁹⁸. I. Bargellini y colaboradores son los únicos que consideran los actuales criterios mRECIST para valorar la respuesta al tratamiento y consideran ésta como criterio de *downstaging* con éxito. Sin embargo, no especifican la tasa conseguida de *downstaging*¹⁵⁸.

5.4.3. Influencia de los niveles de alfafetoproteína preoperatoria en la recidiva tumoral y supervivencia global de los pacientes trasplantados

Mientras que el papel de la AFP en sangre en el diagnóstico del CHC ha sido cuestionado, su utilidad como marcador pronóstico del CHC está siendo cada vez más reconocido. De hecho, diversos autores han relacionado el valor de la AFP sérica preoperatoria o su variación mientras el paciente permanece en lista de espera con la recidiva del CHC tras el trasplante, demostrando como niveles altos de AFP en el preoperatorio se asocian a un mayor riesgo de recidiva tumoral y peor SG del CHC tras el trasplante^{77,87,155,198}. Las publicaciones comunican de rangos variables de AFP entre 20 y 1000 ng/ml, pero son estudios heterogéneos respecto a los criterios de selección de los candidatos a trasplante, así como sobre el tratamiento pretrasplante utilizado¹⁵³.

En esta serie de pacientes estudiada, los niveles de AFP preoperatoria fueron iguales o inferiores a 75 ng/ml en el 93,7% de los casos. Al realizar el análisis de la supervivencia observamos que tanto la SG como la SLE fueron inferiores en aquellos pacientes con niveles de AFP preoperatoria por encima de los 400 ng/ml, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Así, la SG a los 5 años de los pacientes con niveles de AFP preoperatoria < 400ng/ml fue del 62,4% frente al 57,2% de aquellos con cifras superiores a 400 ng/ml (p=0,409), y la SLE del 60,7% frente al 47,1% (p=0,156) respectivamente. Sin embargo, al realizar el análisis considerando un punto de corte superior a 1000 ng/ml, la AFP se relacionó significativamente con las supervivencias.

Así, la SG a los 5 años de los pacientes con niveles de AFP preoperatoria <1000 ng/ml fue del 62,8% frente al 11,1% de aquellos con cifras superiores a los 1000 ng/ml ($p=0,008$), y la SLE del 60,8% frente al 16,7% ($p=0,004$) respectivamente. Además, los pacientes que presentaron recidiva del CHC tenían niveles elevados de AFP preoperatoria en comparación con aquellos sin recidiva tumoral (media de 558,7 ng/ml frente a 79,9 ng/ml, $p<0,001$, HR 1,00, IC 95% 1,00-1,00), resultando esta variable con punto de corte en 1000 ng/ml un factor de riesgo de recidiva del CHC en el estudio multivariable ($p=0,271$, HR 2,31, IC95% 0,52-10,38). Por otro lado, tanto los niveles de AFP con punto de corte en 400 ng/ml como en 1000 ng/ml demostraron un alta especificidad (95,1% con IC95% 91,85-97,13 y 98,9% con IC95% 86,02-93,04) y elevado valor predictivo negativo (99,1% con IC95% 96,75-99,62 y 89,5% con IC95% 18,76-81,24), para predecir la recidiva tumoral. No obstante, su representación gráfica para cada punto de corte muestra una capacidad discriminativa pobre (área bajo la curva ROC = 0,665), probablemente debido que hay pocos pacientes con niveles de AFP por encima de 400 ng/ml.

Estos resultados coinciden con lo publicado por LL. Wong y colaboradores, quienes observan que los pacientes con niveles de AFP < 400 ng/ml en el momento antes del trasplante tenían mayor riesgo de recidiva tumoral (RR=15,5, IC95% 2,4-100,5)¹⁹⁸.

Similares resultados obtuvo O. Ciccarelli en su trabajo en el que el nivel de AFP > 400 ng/ml fue el único factor pronóstico de recidiva significativo ($p<0,001$, OR 5,13, IC95% 2,80-14,76) en 137 pacientes con CHC tratados antes del trasplante¹⁹⁹.

También observamos diferencias significativas al relacionar los niveles de AFP preoperatoria con las variables anatomopatológicas del CHC. Así, en el estudio histológico se observó que los pacientes tratados antes del trasplante con niveles séricos de AFP preoperatoria ≥ 400 ng/ml tenían mayor porcentaje de CHC con invasión microvascular comparados con aquellos con AFP < 400 ng/ml (presencia de invasión microvascular en el 42,9% de los tumores de los pacientes con AFP preoperatoria ≥ 400 ng/ml frente al 8,3% de los tumores de los pacientes con AFP preoperatoria < 400 ng/ml, $p<0,001$).

Lo mismo ocurrió con la invasión macrovascular (presencia de invasión macrovascular en el 21,4% de los tumores de los pacientes con AFP preoperatoria ≥ 400 ng/ml frente al 5,1% de los tumores de los pacientes con AFP preoperatoria < 400 ng/ml, $p=0,017$), la ausencia de delimitación tumoral (no delimitación en el 71,4% de los tumores de los pacientes con AFP preoperatoria ≥ 400 ng/ml frente al 28,7% de los tumores de los pacientes con AFP preoperatoria < 400 ng/ml, $p=0,001$), el estadio T (28,5% estadios T3-T4 tumorales en los pacientes con AFP preoperatoria ≥ 400 ng/ml frente al 3,1% estadios T3-T4 tumorales en los pacientes con AFP preoperatoria < 400 ng/ml, $p=0,005$) y el grado de diferenciación tumoral (50% de los tumores pobremente diferenciados e indiferenciados en los pacientes con AFP preoperatoria ≥ 400 ng/ml frente al 13,9% de los tumores pobremente diferenciados e indiferenciados en los pacientes con AFP < 400 ng/ml, $p=0,34$).

Como ya hemos comentado previamente, se le está concediendo cada vez más importancia al papel de la AFP como factor pronóstico independiente de recidiva tumoral, por lo que parece lógico que niveles elevados de este marcador sérico se relacionen con aquellas variables histológicas bien conocidas como factores de mal pronóstico.

Concretamente, B. Hameed y colaboradores relacionaron en su estudio los niveles de AFP preoperatoria con la presencia de invasión microvascular en la pieza de hepatectomía, de forma que pacientes con AFP antes del trasplante >1000 ng/ml tenían un riesgo de presentar invasión microvascular 6,8 veces superior a aquellos con niveles inferiores de AFP ($p=0,006$, IC95% 1,6-19,1)¹⁵³.

El estudio multicéntrico francés publicado por C. Duvoux y colaboradores incluye 537 casos con el objetivo de elaborar un modelo pronóstico predictor de recidiva en los pacientes trasplantados por CHC. obtienen un score que los niveles de AFP preoperatorios son un factor de riesgo independiente de recidiva tumoral (score < 2 corresponde a los pacientes con AFP <1000 ng/ml con riesgo de recidiva del $37,1\% \pm 8,9\%$ frente al $13,3\% \pm 2,0\%$ de aquellos con AFP ≥ 1000 ng/ml, $p<0,001$) y se correlacionan con la invasión vascular y el grado de diferenciación tumoral²⁰⁰.

En la revisión retrospectiva canadiense de 144 pacientes trasplantados por CHC realizada por TC. Dumitra y colaboradores, identificaron entre los pacientes con recidiva tumoral niveles de AFP preoperatorios crecientes respecto a los no recidivados (58,3% frente al 26,3%, $p=0,024$, OR 3,20, IC95% 1,11-9,22). Además, el ascenso de la AFP preoperatoria se asoció significativamente con la presencia de invasión microvascular ($p=0,040$). Así, consideraron esta variable como factor predictor de invasión microvascular y de recidiva tumoral²⁰¹.

5.4.4. Influencia del tratamiento inmunosupresor tras el trasplante en la recidiva tumoral y supervivencia global de los pacientes trasplantados

Todavía hay una falta de pruebas convincentes para recomendar a los inhibidores de mTOR como la terapia estándar en pacientes trasplantados por CHC, pero estudios recientes sugieren una menor tasa de recidiva en pacientes con sirolimus (4,9-12,9%) en comparación con los inhibidores de la calcineurina (17,3-38,7%)^{176,177}.

En la serie de pacientes de este estudio, la pauta de inducción de inmunosupresores se basó en una doble terapia que combina ciclosporina A (Sandimmun Neoral®) o tacrolimus (Prograf®) junto con esteroides. La elección del inmunosupresor principal se realizó de forma aleatoria según el número de historia clínica (los pares con ciclosporina y los impares con tacrolimus), salvo excepciones previamente comentadas. Finalmente, 41 pacientes (12,2%) se trataron con inhibidores mTOR como monoterapia o junto con otros inmunosupresores, 24 (10,7%) de ellos tenían CHC extra-Milán en el estudio anatomopatológico y los 17 (15,3%) restantes cumplían criterios de Milán. Objetivamos cómo la ausencia de tratamiento con mTOR se relacionó significativamente con mayor riesgo de recidiva tumoral ($p=0,008$, HR 5,74, IC95%1,77-18,61), pero sólo entre los pacientes con CHC que cumplían criterios de Milán anatomopatológicos.

Estos resultados coinciden con el estudio SILVER (NCT00355862) con resultados no publicados, pero comunicados recientemente en el 21º Congreso Anual de la *International Liver Transplantation Society* (ILTS) (Chicago, Julio 2015). Se trata de un estudio multicéntrico aleatorizado que analiza la supervivencia de 508 pacientes trasplantados con CHC confirmado en la pieza de hepatectomía. Observaron cómo los pacientes tratados con inhibidores mTOR tenían una SG significativamente superior respecto a aquellos tratados con otros IS (SG a los 5 años del 79,4% frente al 70,3%, $p=0,048$, HR 0,70, IC95% 0,49-1,00). Pero sólo se beneficiaban del tratamiento en monoterapia con mTOR aquellos casos con CHC con criterios de Milán histológicos, sin objetivar mejores supervivencias en aquellos con tumores extra-Milán¹⁷⁸.

Otros 3 metaanálisis publicados concluyen las mismas recomendaciones²⁰³⁻²⁰⁵. Concretamente, E. Cholangitas y colaboradores demuestra que los pacientes con CHC con criterios de Milán anatomopatológicos tratados con mTOR presentan menores tasas de recidiva tumoral tras el trasplante respecto a los tratados con anticalcineurínicos (3,8% frente al 9,2%, $p=0,03$), mientras que estos beneficios no se observan entre los pacientes con tumores extra-Milán donde las tasas de recidiva son similares entre los tratados con mTOR y los tratados con anticalcineurínicos (29,5% frente al 29,2, $p=1,00$)²⁰⁵.

5.4.5. Relación de las variables anatomopatológicas del carcinoma hepatocelular con la recidiva tumoral y supervivencia global de los pacientes trasplantados

Diversos estudios demuestran cómo determinados marcadores histológicos sobre la biología molecular del CHC influyen en el pronóstico de los pacientes tras el trasplante^{36,75,79,136,141}.

Tras el estudio anatomopatológico del CHC, hemos analizado la relación de las siguientes variables histológicas con la supervivencia y la recidiva tumoral de los pacientes de la serie.

5.4.5.1. Criterios de Milán

Es bien conocido que el tamaño y el número de nódulos tiene un papel importante en la indicación del trasplante, ya que los mejores resultados del TH en pacientes con cirrosis hepática y CHC se obtienen siguiendo los criterios de Milán (presencia de un nódulo único de CHC ≤ 5 cm o entre 2-3 nódulos ≤ 3 cm sin invasión macrovascular), consiguiendo tasas de SG a los 5 años del 70% e índices de recidiva del 15% a los 5 años⁷⁰. Una actual revisión sistemática que incluye 90 estudios comparando 17780 pacientes con seguimiento de 15 años, identifica a los criterios de Milán como factor independiente de buen pronóstico tras el TH⁵⁶, con SG a los 5 años de los pacientes con CHC con criterios de Milán (65-75%) similares a aquellos trasplantados sin CHC (65-78%) según los registros europeos de la ELTR⁷² y americanos de la OPNT⁷².

En este trabajo observamos tasas de supervivencia inferiores a lo esperado, de modo que los pacientes con CHC con criterios de Milán anatomopatológicos presentaron una SG y una SLE a los 5 años ligeramente superior respecto a aquellos con excedían estos criterios, pero sin diferencias significativas (SG de 63,5% frente al 60,6%, $p=0,130$; SLE de 61,9% frente al 56,1%, $p=0,054$).

Cabe resaltar que se trasplantaron 29 pacientes con CHC extra-Milán radiológicos, de los cuales 24 (82,7%) cumplían criterios de Valencia⁸⁰ aceptados como criterios válidos para trasplante en nuestro centro donde se ha realizado el estudio. Los 5 (17,2%) casos restantes se trasplantaron sobrepasando los criterios de Milán y de Valencia.

A pesar de no encontrar diferencias en la supervivencia, sí que observamos que los pacientes con CHC extra-Milán presentaron mayor porcentaje de recidivas tumorales respecto a aquellos con tumores dentro de criterios de Milán (54,8% frente al 30%, $p=0,001$, HR 0,35, IC95% 0,18-0,67). Sin embargo, tras el estudio multivariable de los factores relacionados con la recidiva, los criterios de Milán no mostraron relación significativa con la recidiva tumoral. Por tanto, los criterios de Milán anatomopatológicos, por ellos mismos, no han sido

suficientes para predecir la recidiva tumoral entre los pacientes de la serie estudiada.

U. Cillo y colaboradores publicaron resultados similares en un estudio prospectivo al analizar las tasas de supervivencia de los pacientes trasplantados con CHC dentro (n=60) y fuera (n=40) de criterios de Milán. La SG a los 5 años fue similar en ambos grupos, sin diferencias significativas (69% con IC95% 55-83 frente al 79% con IC95% 63-95, $p>0,05$)²⁰⁵.

Otros autores como LL. Wong identificaron que los pacientes trasplantados que presentaban recidiva tumoral eran aquellos con CHC fuera de criterios de Milán (21% recidivas en CHC extra-Milán frente al 4% en tumores con criterios de Milán, $p=0,004$)¹⁹⁸.

Del mismo modo, E. Cholangitas y colaboradores demostraron en su revisión sistemática de 3666 pacientes con CHC trasplantados una mayor tasa de recidiva tumoral entre los casos con tumores extra-Milán respecto a aquellos con CHC con criterios de Milán (29,2% frente al 8,1%, $p<0,001$)²⁰⁴.

5.4.5.2. TNM

Existe un consenso generalizado de que la clasificación TNM clásica carece de utilidad pronóstica, dado que no predice de forma adecuada el riesgo de recidiva ni la supervivencia de los pacientes trasplantados. Además, si se compara la estadificación preoperatoria y postoperatoria (pTNM), la correlación en la mayoría de los casos es bastante pobre^{40,193}.

En nuestra serie no evaluamos el TNM radiológico, solo el anatomopatológico. Observamos como la SG a los 5 años de los pacientes con CHC pT1 fue del 66,7%, en los pT2 del 60,4% en los pT3a del 50% y en los pT3b del 37,7%. Así, la SLE a los 5 años de los pacientes con CHC pT1 fue del 65,2%, en los pT2 del 57,4% en los pT3a del 50% y en los pT3b del 38,4%. De estos resultados destaca cómo los pacientes con CHC estadio pT3b presentaron un riesgo significativamente mayor de mortalidad respecto a los pacientes con

CHC estadio pT1 ($p=0,002$. HR 3,21 IC 95%: 1,52-6,78).

Estos resultados coinciden con lo publicado por C. Zavaglia y colaboradores quienes no observaron diferencias significativas en las supervivencia de los pacientes agrupados por la clasificación pTNM (SG a los 5 años del 80% en los estadio I, 69% en estadio II y 50% en estadio III, $p=0,3$) pero sí que los pacientes trasplantados con CHC con estadificación pTNM III-IV presentaban un riesgo de muerte 1,5 veces mayor que aquellos trasplantados con estadio pTNM I-II¹³⁷.

5.4.5.3. Grado de diferenciación tumoral

Una de las variables anatomopatológicas con gran valor pronóstico en este estudio ha sido el grado de diferenciación tumoral, de forma que aquellos pacientes con CHC poco diferenciados o indiferenciados presentaron a los 5 años una SG del 37,3% ($p=0,008$, HR 2,65, IC95% 1,40-4,99) y SLE del 29,7% ($p=0,002$, HR 2,67, IC95% 1,45-4,91). significativamente inferiores respecto al resto. Así, la SG a los 5 años de los tumores bien diferenciados fue del 72,1% y la de los poco o indiferenciados fue del 56,4%. Además, entre los pacientes que presentaron recidiva tumoral evidenciamos un mayor porcentaje de CHC con grado de diferenciación tumoral pobre e indiferenciado respecto a los no recidivados (36% frente al 8,9%, $p=0,003$, HR 0,12, IC95% 0,06-0,22), identificando esta variable como factor riesgo de recidiva tumoral en el estudio multivariable ($p<0,00<$, HR 5,88, IC95% 2,30-15,03).

Otros autores como C. Zavaglia observaron que los pacientes con CHC pobremente diferenciados presentaban una SG a los 5 años del trasplante significativamente inferior respecto a los moderadamente y bien diferenciados (44% frente al 67% y el 97%, $p=0,001$)¹³⁷.

El estudio prospectivo de M. Ravaioli y colaboradores también identificó el grado de diferenciación tumoral como factor de mal pronóstico demostrando que los CHC bien diferenciados o moderadamente diferenciados presentaban una tasa de recidiva tumoral del 0% frente al 25,8% de recidiva tumoral observada en los

pacientes con tumores pobremente diferenciados e indiferenciados ($p < 0,005$). Además, la SLE a los 3 años de los pacientes con CHC bien diferenciados o moderadamente diferenciados fue del 87% frente al 55% de SLE de los pacientes con tumores pobremente diferenciados e indiferenciados, ($p < 0,05$)⁹⁸.

5.4.5.4. Invasión vascular

La invasión microvascular es el factor al que se le concede un mayor valor pronóstico en la mayoría de los trabajos, tanto en la predicción de la recidiva como en la SG^{141,143,147}. La gran limitación es que esta variable se conoce tras el examen de la pieza de hepatectomía del explante, por lo que no lo podemos detectar preoperatoriamente^{37,145,146}.

Entre los pacientes de esta serie observamos, a los 5 años, una SG del 64,8% en los CHC sin invasión microvascular frente al 42,9% en aquellos con invasión microvascular ($p < 0,001$), y una SLE del 62,6% y del 39% ($p < 0,001$) respectivamente. También evidenciamos una SG del 63,6% en los tumores con invasión macrovascular frente al 42,8% en aquellos sin invasión macrovascular ($p = 0,006$), y una SLE del 61,2% y del 37,4% ($p = 0,003$) respectivamente. Entre los pacientes que presentaron recidiva tumoral evidenciamos un mayor porcentaje de CHC con invasión microvascular respecto a los no recidivados (28,6% frente al 8,5%, $p < 0,001$, HR 4,28, IC95% 1,98-9,30). Del mismo modo, observamos tasas más altas de recidiva tumoral entre los pacientes con tumores con invasión macrovascular (11,9% con recidiva tumoral frente al 4,1% sin recidiva, $p = 0,031$, HR 3,16, IC95% 1,10-9,15). En el estudio multivariable, identificamos como factor de riesgo de recidiva tumoral la presencia de invasión microvascular ($p = 0,002$, HR 5,04, IC95% 1,80-14,16).

Estos resultados están en concordancia con lo publicado en la literatura a cerca de los factores pronósticos del CHC trasplantado. Como ya hemos comentado previamente, la presencia de invasión microvascular es un factor de riesgo independiente bien conocido de

recurrencia y mal pronóstico del CHC tras el trasplante⁷⁶, y se relaciona directamente con CHC pobremente diferenciados o indiferenciados¹⁴¹⁻¹⁴³. En esta serie estudiada tanto la presencia de invasión microvascular como el grado de diferenciación tumoral pobre e indiferenciado son factores de riesgo independientes de recidiva tumoral.

A. Cucchetti y colaboradores identificaron la presencia de invasión microvascular como factor independiente de recidiva tumoral tras el TH ($p=0,01$, HR 4,34, IC95% 1,89-30,85) en una serie de 176 pacientes con CHC tratados antes del TH. En cambio, en este estudio el grado de diferenciación tumoral no se relacionó significativamente con la recidiva tumoral ($p=0,056$)¹⁶⁰.

El artículo de NN. Nissen y colaboradores establece como factores de riesgo de recidiva tumoral aquellos CHC fuera de criterios de Milán y con presencia de invasión vascular en el estudio histológico ($p=0,046$, HR 3,25, IC95% 1,02-10-51) en una serie de 122 pacientes, aunque sin especificar si se trata de afectación micro o macrovascular¹⁸⁹.

5.4.5.5. Delimitación

Otra de las variables histológicas relacionada significativamente con la supervivencia de los pacientes de esta serie fue la delimitación tumoral observando a los 5 años una SG del 67,6% en los CHC bien delimitados frente al 50,9% en aquellos tumores con ausencia de delimitación ($p=0,004$), y una SLE del 66,4% frente al 45,6% ($p<0,001$) respectivamente. Entre los pacientes que presentaron recidiva tumoral tras el trasplante, el porcentaje de CHC mal delimitados fue significativamente superior en comparación con aquellos que no recidivaron (50% frente al 28,3%, $p=0,004$, HR 0,39, IC95% 0,20-0,75). Sin embargo, esta variable no resultó significativa en el estudio multivariable de los factores de riesgo de recidiva tumoral.

Otras publicaciones como la de TH. Wu y colaboradores presentan

resultados similares. Estos autores relacionaron la presencia de cápsula tumoral con altas tasas de supervivencia (SLE a los 3 años del 76% en tumores delimitados frente al 9% en no delimitados, $p < 0,005$)¹⁴⁸.

Por el contrario, A. Díaz-Sánchez y colaboradores analizaron retrospectivamente 67 pacientes con CHC trasplantados y no observaron asociación significativa entre la presencia de cápsula y la recidiva tumoral ($p = 0,57$, HR 1,63, IC95% 0,29-9,02)¹⁹¹.

5.4.5.6. Satelitosis

La presencia de satelitosis se considera hoy en día factor de mal pronóstico tras el trasplante dada su relación con bajas tasas de supervivencia^{147,149}. Coincidiendo con esta premisa, los pacientes de nuestra serie con presencia de satelitosis en la pieza de hepatectomía presentaron supervivencias inferiores respecto a aquellos sin satelitosis pero solo se alcanzó la significación estadística en la SLE (SG a los 5 años del 64,9% en CHC sin satelitosis frente al 56,5% de los tumores con satelitosis, $p = 0,129$; SLE del 63,4% frente al 49,7%, $p = 0,019$ respectivamente). Además, entre los pacientes que presentaron recidiva tumoral evidenciamos un mayor porcentaje de CHC con satelitosis respecto a los no recidivados (50% frente al 22,5%, $p < 0,001$, HR 3,43, IC95% 1,78-6,63), identificando la presencia de satelitosis como factor de riesgo de recidiva tumoral en el estudio multivariable ($p = 0,077$, HR 2,32, IC95% 0,91-5,92).

Autores como J. Fuster y colaboradores observaron diferencias importantes tanto en la SG (SG a los 3 años del 50% en tumores con satelitosis frente al 79% en ausencia de satelitosis, $p = 0,002$) como en las tasas de recidiva tumoral (SLE a los 3 años del 77% en tumores con satelitosis frente al 36% en ausencia de satelitosis, $p = 0,006$)¹⁴⁹.

Del mismo modo, A. Díaz-Sánchez y colaboradores objetivaron una asociación significativa entre la presencia de satelitosis y la recidiva tumoral ($p = 0,026$, HR 6,13, IC95% 1,23-30-44)¹⁹¹.

5.4.5.7. Necrosis tumoral

Entre los pacientes de la serie estudiada no observamos diferencias significativas en las supervivencias respecto al porcentaje de necrosis tumoral evidenciada en la pieza de hepatectomía. Así, la SG a los 5 años de los pacientes con CHC con necrosis < 60% fue del 65,7% frente al 57,5% de aquellos tumores con necrosis $\geq 60\%$ ($p=0,356$), y la SLE del 62,5% frente al 55,9% ($p=0,362$) respectivamente. Tampoco objetivamos mayor porcentaje de recidivas entre los pacientes con tumores con necrosis $\geq 60\%$ respecto a los no recidivados (45,2% frente al 38,2%, $p=0,383$, HR 1,33, IC95% 0,70-2,54).

Estos resultados coinciden con los de A. Díaz-Sánchez quienes tampoco demostraron asociación significativa entre la necrosis y la recidiva tumoral ($p=0,47$, HR 0,037, IC95% 0,001-328,94), aunque en este caso compararon la necrosis del 100% frente al resto de porcentajes¹⁹¹.

En cambio, en el estudio de KM. Chan y colaboradores los pacientes con necrosis tumoral $\geq 60\%$ tuvieron una SLE a los 5 años del TH superior respecto a aquellos con una necrosis tumoral < 60% (91,7% frente al 67,5%, $p=0,006$)¹⁶².

En una de las grandes series publicadas sobre el impacto del tratamiento pretrasplante en la recidiva del CHC por G. Millonig y colaboradores que incluyó 116 pacientes con CHC tratados con QETA preoperatoriamente. La tasa de SG a 5 años fue mayor en los pacientes con tumores completamente necrosados (respuesta completa) que en los pacientes con necrosis parcial (85,5% y 63,9%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística¹⁵⁶.

5.5. RESUMEN FINAL

Tras el análisis de los datos de esta serie hemos identificado como factores pronósticos de recidiva tumoral las siguientes variables: niveles séricos de AFP preoperatoria ≥ 1000 ng/ml, grado de diferenciación tumoral pobremente diferenciado e indiferenciado, presencia de invasión microvascular y presencia de satelitosis tumoral en el estudio anatomopatológico. Con estas variables hemos obtenido un índice pronóstico que nos permite calcular el riesgo de recidiva tumoral que tiene un paciente trasplantado por CHC. La única variable que conocemos preoperatoriamente es la AFP, de la que hemos demostrado cómo niveles por encima de 400 ng/ml tienen una elevada especificidad para predecir la recidiva tumoral. A pesar de que este índice pronóstico no lo podemos aplicar preoperatoriamente en la práctica clínica, puede ser útil para identificar a una población de pacientes con alto riesgo de recidiva tumoral tras el trasplante por CHC, modificar en estos casos la terapia inmunosupresora y rentabilizar la estrategia de seguimiento, sobre todo en los dos primeros años, con el objetivo de diagnosticar precozmente la recidiva y poder tratarla.

La precisión de las pruebas de imagen para estadificar preoperatoriamente el CHC de los receptores de la serie es baja, con un porcentaje de infraestadificación del 31,1%, identificando como factores de infraestadificación radiológica del CHC el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CHC y el TH, el tiempo transcurrido entre la última prueba de imagen preoperatoria y el TH y el tamaño del nódulo tumoral mayor.

Por otro lado, hemos observado cómo aquellos pacientes con CHC anatomopatológico dentro de criterios de Milán se benefician del tratamiento inmunosupresor con inhibidores mTOR, al disminuir el porcentaje de recidivas tumorales, sin observar este efecto positivo no se observa entre los pacientes con CHC extra-Milán. Por tanto, queda todavía por demostrar la utilidad de los inhibidores mTOR en la reducción de la recidiva tumoral en los casos de tumores extra-Milán evidenciados en el análisis anatomopatológico.

El presente estudio muestra cómo en los pacientes cirróticos con CHC a los que se les realizó TH con un tiempo de espera en la lista relativamente corto (media de 4,4 meses), el tratamiento locorregional antes del trasplante no demuestra un impacto significativo sobre el pronóstico de estos pacientes tras el trasplante. Los pacientes

del grupo *NEOAD* tienen una SG y una SLE similar a aquellos del grupo *NO-NEOAD*, sin diferencias significativas, pero teniendo en cuenta que los pacientes tratados tienen condiciones preoperatorias y anatomopatológicas desfavorables respecto a los no tratados preoperatoriamente, en cuanto a la etiología de la cirrosis, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CHC y la realización del trasplante, el grado de diferenciación y la necrosis tumoral.

Además, hemos demostrado como en aquellos pacientes en los que con el tratamiento pretrasplante se consigue reducir el estadio tumoral hasta criterios aceptados para trasplante (*downstaging*), se consiguen cifras de supervivencia similares a aquellos con un perfil tumoral más favorable, en los que no se ha realizado tratamiento.

6. Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos y como respuesta a los objetivos planteados en este trabajo establecemos las siguientes conclusiones:

1. No objetivamos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad entre el grupo de pacientes que recibió tratamiento del CHC antes del trasplante y el grupo que no fue tratado.
2. Observamos una reducción en el tamaño del nódulo mayor de CHC así como de la suma de los diámetros totales de los nódulos tumorales tras el tratamiento pretrasplante. Además, con el tratamiento se consiguió aumentar el porcentaje de pacientes con CHC que cumplía criterios de Milán antes del trasplante.
3. El síndrome post-embolización fue la complicación observada con más frecuencia tras el tratamiento local pretrasplante. No objetivamos complicaciones graves.
4. No observamos diferencias significativas al comparar los hallazgos anatomopatológicos del grupo de pacientes tratados antes del trasplante frente a los no tratados respecto al estadio T, la invasión microvascular y macrovascular, la delimitación y la ausencia de satelitosis tumoral. En cambio, observamos diferencias significativas en el grado de diferenciación y en el porcentaje de necrosis tumoral.
5. La correlación de los hallazgos radiológicos preoperatorios con los anatomopatológicos evidenció un porcentaje de infraestadificación del 31,1%.
6. Los pacientes con CHC en los que se consiguió el efecto *downstaging* radiológico con el tratamiento locorregional pretrasplante tuvieron una SG del 83%, 72,7% y 62,8%, y una SLE del 80,2%, 68% y 59,4% a 1, 3 y 5 años respectivamente.
7. Los factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes cirróticos trasplantados con CHC fueron los niveles de AFP preoperatoria ≥ 1000 ng/ml, el grado de diferenciación tumoral pobremente diferenciado e indiferenciado, la presencia de invasión microvascular y la presencia de satelitosis.

8. El índice pronóstico obtenido a partir de los factores de riesgo de recidiva tumoral según el tratamiento pretrasplante fue:

$$\begin{aligned} \text{Índice pronóstico} = & 0,1560 \times \text{tratamiento pretrasplante} + 0,8410 \times \text{AFP preoperatoria} \\ & \geq 1000 \text{ ng/ml} + 1,7719 \times \text{grado de diferenciación tumoral} \\ & \text{(pobrementemente e indiferenciado)} + 1,6183 \times \text{invasión} \\ & \text{microvascular anatomopatológica} + 0,8439 \times \text{satelitosis} \\ & \text{anatomopatológica.} \end{aligned}$$

Finalmente y como respuesta a la hipótesis inicialmente planteada, concluimos que el tratamiento locorregional realizado a los pacientes cirróticos con CHC antes del trasplante hepático, no aumenta la SLE tras el trasplante.

7. Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Establishment of world-wide burden of cancer in 2008: GLOBCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-2917.
2. IARC, <http://www-dep.iarc.fr/>; 2011.
3. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1005-1014.
4. Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, Greten FT, Raymond E, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908-943.
5. Moya A, Torres-Quevedo R, Mir J. Trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Cir Esp*. 2008;84(3):117-124.
6. Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:938-945.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
8. Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S303-S309.
9. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2009;50:1142-1154.
10. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology*. 2011;53:885-894.
11. Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2005;42:218-224.

12. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in an European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1686-1695.
13. Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, Chung RT, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA.* 2008;299:53-60.
14. World Health Organisation. Hepatitis B vaccines. *Weekly epidemiological record of the World Health Organisation.* 2009;84:405-420.
15. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:280-288.
16. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011;365:1118-1127.
17. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;39:1076-84.
18. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2008;48:848-857.
19. Singal A, Volk MI, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37-47.
20. Roskams T. Anatomic pathology impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis.* 2011;15:245-259.
21. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2010;30:17-25.
22. Forner A, Vilana R, Ayuso C, 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.
23. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, 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;35:421-430.

24. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-1236.
25. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg*. 2001;234:206-209.
26. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-1022.
27. Borel F, Konstantinova P, Jansen PL. Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(6):1371-1383.
28. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, Ito YM, Ohashi Y, Kobayashi Y, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2038-2043.
29. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009;49:658-664.
30. Jang HJ, Kim TK, Burns P, Wilson S. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology*. 2007;244:898-906.
31. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13:e11–e22.
32. 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.
33. Lim JH, Choi D, Kim SH, Lee SJ, Lee WJ, Lim HK, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. *Am J Roentgenol*. 2002;179:67-73.

34. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:161-167.
35. Chou CT, Chou JM, Chang TA, Huang SF, Chen CB, Chen YL, et al. Differentiation between dysplastic nodule and early-stage hepatocellular carcinoma: The utility of conventional MR imaging. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7433-7439.
36. Burrell M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology*. 2003; 38: 1034-1042.
37. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Mamone G, Miraglia R, Maruzzelli L, et al. Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. *Eur Radiol*. 2010; 20:898-907.
38. Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibañez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17:117-127.
39. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davies TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and Response Criteria Of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655.
40. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology*. 1998;27:1572-1577.
41. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
42. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329-338.
43. 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.

44. Roayaie S, Llovet JM, Obeidat K, Labow D, Sposito C, Pellegrinelli A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma < 2 cm in diameter. *Hepatology*. 2013;57:1426-1435.
45. 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;47:82-89.
46. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48:S20–S37.
47. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Rodríguez de Lope C, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DC beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012;56:1330-1335.
48. 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;51:1274–1283.
49. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–390.
50. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br JSurg*. 1973;60:646–649.
51. 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. *Cancer*. 1985; 56: 918-28.
52. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology*. 1998;28:751-755.
53. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol*. 1999;31:133-141.

54. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002;94:1760-1769.
55. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD score. *Oncology*. 2008;75:S83-S90.
56. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17:S44–S57.
57. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg*. 2005;92:198–202.
58. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2007;245:36–43.
59. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993;9: 298–304.
60. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111:1018–1022.
61. 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;134:1908–1916.
62. Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegnù L, Vivarelli M, Ercolani G, et al. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:413–422.

63. 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.
64. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25:181–200.
65. 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;38:200–207.
66. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21:CD001199.
67. Moreno P, Jaurrieta E, Figueras J, Benasco C, Rafecas A, Fabegrat J, Torras J, et al. Orthotopic liver transplantation: treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc*. 1995;27:2296-2298.
68. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokohama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 1991;214:221-228.
69. Bismuth H, Chile L, Adam R, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? *Transplant Proc*. 1993;25:1066-1067.
70. 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;334:693–699.
71. European Liver Transplant Registry. [accessed Jan 1, 2011] Results. 2011. www.eltr.org/spip.php?rubrique37.
72. Organ Procurement and Transplantation Network. [accessed Jan 1, 2011] OPTN/SRTR Annual Report. www.ustransplant.org/annual_reports.
73. Marshall AE, Rushbrook SM, Vowler SL, Palmer CR, Davies RJ, Gibbs P. Tumor recurrence following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of tumor proliferation status. *Liver Transpl*. 2010;16:279-288.

74. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bachetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-1403.
75. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2004;239:150-159.
76. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10:35-42.
77. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007;7:2587-2596.
78. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaqui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma cancer across Milan criteria. *Liver Transpl*. 2008;14:272-278.
79. Silva M, Moya A, Berenguer M, Sanjuan F, López-Andújar R, Pareja E, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008;14:1449-1460.
80. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular cancer at one large-volume center. *Liver Transpl*. 2008;14:935-945.
81. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, Merion R, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*. 2002;8:851-858.
82. Wiesner RH, Edwards EB, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath PS, et al. And the United Network for Organ Sharing Liver Disease severity score committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterol*. 2003;124:91-96.

83. Colmenero J, Castro-marro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:330-36.
84. Levi DM, Tzakis AG, Martin P, Nishida S, Island E, Moon J et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in the Model for End-stage Liver Disease Era. *J Am Coll Surg*. 2010;210:727-34.
85. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864–71.
86. 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;33:464–70.
87. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL, Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterol*. 2008;134:1342-1351.
88. United Network for Organ Sharing. Policy 3.6 [citado 19 Sep 2003]. Disponible en: <http://www.unos.org>.
89. Sharma P, Balan V, Hernández JL, Harper AM, Edwards EB, Rodríguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The MELD impact. *Liver Transpl*. 2004;10:36-41.
90. Sharma P, Harper AM, Hernández JL, Heffron T, Mulligan DC, Wiesner RH, et al. Reduced priority MELD score for hepatocellular carcinoma does not adversely impact candidate survival awaiting liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:1957-1962.
91. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl*. 2003;9:684–692.
92. Washburn K, Edwards E, Harper A, Freeman R. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. *Am J Trasplant*. 2010;10:1643-1648.

93. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl.* 2010;16:262–278.
94. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl.* 2013;19:1343–1353.
95. Vibert E, Azuolay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant.* 2010;10:127–137.
96. Coombes JM, Trotter JF. Development of the allocation system for deceased donor liver transplantation. *Clin Med Res.* 2005;3:87–92.
97. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004;10:7–15.
98. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant.* 2008;8:2547–2557.
99. Neuberger J. Liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2010;16:249–251.
100. Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int.* 2010;23:712–722.
101. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004;240:900–909.
102. Di Sandro S, Slim AO, Giacomoni A, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results compared with deceased donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:1283–1285.
103. Vakili K, Pomposelli JJ, Cheah YL, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: increased recurrence but improved survival. *Liver Transpl.* 2009; 15:1861–1866.

104. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;135(2):468-76.
105. Terrault NA, Shiffman ML, Lok AS, Saab S, Tong L, Brown Jr RS, et al. Outcomes in hepatitis C virus-infected recipients of living donor vs. deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(1):122-9.
106. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(12):1637-44.
107. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin*. 2009;132:272-287.
108. Huo TI, Huang YH, Su CW, Lin HC, Chiang JH, Chiou YY, et al. Validation of the HCC-MELD for dropout probability in patients with small hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *Clin transplant*. 2008;22:469-475.
109. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1130-1137.
110. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 1997;226:688-701.
111. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50:123-128.
112. 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.
113. Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern 3rd TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008;48:819-827.
114. Shim JH, Lee HC, Kim SO, Shin YM, Kim KM, Lim YS, et al. Which response

- criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology*. 2012;262:708-718.
115. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl*. 2015;21:1142-1152.
116. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:727-735.
117. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Metaanalysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:31.
118. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;52:762-773.
119. Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, et al. Percutaneous ethanol ablation of early-stage hepatocellular carcinoma by using a multi-pronged needle with single treatment session and high-dose ethanol injection. *Radiology*. 2009;253:552-561.
120. Khan KN, Yatsunami H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol*. 2000;32:269-278.
121. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010;252:903-912.
122. Llovet JM, Real MI, Montaña 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;359:1734-1739.
123. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised 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.

124. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD004787. doi:10.1002/14651858.CD004787.pub.
125. 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;46:474-481.
126. Poon RT; Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1100-1108.
127. 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.
128. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138:52-64.
129. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:2154-2160.
130. Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, Argo CK, Al-Osaimi AM, Schmitt TM, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after trasnplant. *Transpl Int*. 2011;24:991-998.
131. Rowe IA. Sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Hepatology*. 2010;52:1171-1172.
132. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009;115:616-623.
133. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of

- the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-216.
134. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer.* 2006;42:1031-1039.
135. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease.* 2010;30:52-60.
136. Fan J, Yang GS, Fu ZR, Peng ZH, Xia Q, Peng CH, et al. Liver transplantation outcomes in 1078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:1403-1412.
137. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2708-2716.
138. Silva MF, Wigg AJ. Current controversies surrounding liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1217-1226.
139. Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, Assumpcao L, Maley W, Choti MA. Preoperative assesment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy, implications for transplant eligibility. *Ann Surg.* 2007;245:435-442.
140. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be? *J Hepatol.* 2011 Nov;55:1137-1147.
141. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histologic grading determine outcome after liver trasplantation of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001;33:1080-1086.
142. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IO, Ikai L, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;11:1086-1092.
143. Shah SA, Tan JCC, McGilvray ID, Cattral MS, Levy GA, Greig PD, et al. Does microvascular invasion affect outcomes after liver transplantation for HCC? A histopathological analysis of 155 consecutive explants. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:464-471.

144. Yang SH, Suh KS, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, et al. The role of (18)F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl.* 2006;12:1655-60.
145. Kornberg A, Freesmeyer M, Bärthel E, Jandt K, Katenkamp K, Steenbeck J, et al. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant.* 2009;9:592-600.
146. Cheung TT, Chan SC, Ho CL, Chok KS, Chan AC, Sharr WW, et al. Can positron emission tomography with the dual tracers [11 C]acetate and [18 F]fludeoxyglucose predict microvascular invasion in hepatocellular carcinoma? *Liver Transpl.* 2011;17:1218-25.
147. Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A, Cescon M, Taddia M, Marasco G, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:5935-5950.
148. Wu TH, Yu MC, Chen TC, Lee CF, Chan KM, WU TJ, et al. Encapsulation is a significant prognostic factor for better outcome in large hepatocellular carcinoma. *J. Sur. Oncol.* 2012;105:85-90.
149. Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis: results of surgical treatment in a European series. *Ann Surg.* 1996; 223:297-302.
150. Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2009;14:717-725.
151. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro MJ, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of trasplant recipients datebase. *Hepatology.* 2009;49:832-838.
152. Onaca N, Davis GL, Jennings LW, Goldstein RM, Klintmalm GB. Improved results of transplantation for hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry oh Hepatic Tumors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:574-580.
153. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients wiht

- hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl.* 2014;20:945-951.
154. Mailey B, Artinuyan A, Khalili J, Denitz J, Sanchez-Luege N, Sun CL, et al. Evaluation of absolute serum alpha-fetoprotein levels in liver transplant for hepatocellular cancer. *Arch Surg.* 2011;146:26-33.
155. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2013;19:634-645.
156. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13:272-9.
157. Otto G, Schuchmann M, Hoppe-Lotichius M, Heise M, Weinmann A, Hansen T, et al. How to decide about liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: size and number of lesions or response to TACE? *J Hepatol.* 2013;59:279-284.
158. Bargellini I, Vignali C, Cioni R, Petruzzi P, Cicorelli A, Campani D, et al. Hepatocellular carcinoma: CT por tumor response after transarterial chemoembolization in patients exceeding Milán criteria-selection parameter for liver transplantation. *Radiology.* 2010;255:289-300.
159. Vitale A, D'Amico F, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A, Zanusi G, et al. Response to therapy as a criterion for awarding priority to patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 2290-2302.
160. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl.* 2011; 17: 1344-1354.
161. Ho MH, Yu CY, Chung KP, Chen TW, Chu HC, Lin CK, et al. Locoregional therapy-induced tumor necrosis as a predictor of recurrence after liver transplant in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3632-3639.
162. Chan KM, Yu MC, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Lee WC. Significance of tumor necrosis for outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving

- locoregional therapy prior to liver transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2638-2646.
163. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7515-7530.
164. Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, Martignetti JA, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. *J Hepatol*. 2008;49:581-588.
165. Qin LX, Tang ZY, Ma ZC, Wu ZQ, Zhou XD, Ye QH, et al. P53 immunohistochemical scoring: an independent prognostic marker for patients after hepatocellular carcinoma resection. *World J Gastroenterol*. 2002;8:459-463.
166. Chao Y, Li CP, Chau GY, Chen CP, King KL, Lui WY, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin in patients with resectable hepatocellular carcinoma after surgery. *Ann Surg Oncol*. 2003 May;10:355-362.
167. Chau GY, Wu CW, Lui WY, Chang TJ, Kao HL, Wu LH, et al. Serum interleukin-10 but not interleukin-6 is related to clinical outcome in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2000;231: 552-558.
168. Sheen IS, Jeng KS, Tsai YC. Is the expression of gamma-glutamyl transpeptidase messenger RNA an indicator of biological behavior in recurrent hepatocellular carcinoma? *World J Gastroenterol*. 2003; 9:468-473.
169. Kawai S, Kubo S, Tsukamoto T, Tanaka H, Shuto T, Yamamoto T, et al. Serum concentration of type IV collagen 7S domain as a marker for increased risk of recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Dig Surg*. 2003;20:201-208.
170. Moya A, Berenguer M, Aguilera V, Juan FS, Nicolas D, Pastor M et al. Hepatocellular carcinoma: can it be considered a controversial indication for liver transplantation in centres with high rates of hepatitis. *Liver Transpl*. 2002;8:1020-1027.

171. Groeschl RT, Hong JC, Christians KK, Turaga KK, Tsai S, Pilgrim CH, et al. Viral status at the time of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a modern predictor of longterm survival. *HPB*. 2013;15:794-802.
172. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008; 143:182-188.
173. Hollebecque A, Decaens T, Boleslawski E, Mathurin P, Duvoux C, Pruvot FR, et al. Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:361-369.
174. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:45-46.
175. Soll C, Clavien PA. Inhibition of mammalian target of rapamycin: two goals with one shot? *J Hepatol*. 2011; 54:182-183.
176. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, Kim P, Tomiyama K, Sanchez E, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009; 15:1834-1842.
177. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010; 51:1237-1243.
178. Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Geissler EK. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *ILTS 21st Annual International Congress*. July 8-11, 2015. Chicago, IL. USA.
179. Xu J, Shen ZY, Chen XG, Zhang Q, Bian HJ, Zhu P, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2007; 45:269-276.

180. Kita Y, Klintmalm G, Kobayashi S, Yanaga K. Retransplantation for de novo hepatocellular carcinoma in a liver allograft with recurrent hepatitis B cirrhosis 14 years after primary liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2007; 52:392-393.
181. Taketomi A, Fukuhara T, Morita K, Kayashima H, Ninomiya M, Yamashita Y, et al. Improved results of a surgical resection for the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:2283-2289.
182. Yoon DH, Ryoo BY, Ryu MH, Lee SG, Hwang S, Suh DJ, et al. Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40:768-773.
183. Lladó L, Bustamante J. IV Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático 2012. Excepciones al Model for End-stage Liver Disease en la priorización para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:83-91.
184. Ramos Rubio E, Ortiz de Urbina J, Santoyo Santoyo J, Varo Pérez E; 17 grupos de trasplante hepático españoles. Degree of uniformity in the treatment of hepatocelular carcinoma in the Spanish teans of liver transplantation. *Med Clin (Barc).* 2013;141:406-410.
185. http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202013_GENERAL.pdf.
186. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:937-944.
187. Bitterman T, Hoteit MA, Abt PL, Forde KA, Goldberg D. Waiting time and explant pathology in transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A novel study using national data. *Am J Transplant.* 2014;14:1657-1663.
188. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor gifferentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg.* 2011;253:166-172.
189. Nissen NN, Menon V, Bresee C, Tran TT, Annamalai A, Poordad F, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. *HPB.* 2011;13:626-632.

190. Martínez Ares D, Suárez López FJ, Souto Ruzo J, Otero Ferreiro A, Gómez Gutiérrez M, González Conde B, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: factors implicated in tumor relapse. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:22-31.
191. Díaz-Sánchez A, Matilla A, Núñez O, Merino B, Peligros I, Rincón D, et al. Influencia del tratamiento del hepatocarcinoma antes del trasplante hepático en la recurrencia tumoral y supervivencia postrasplante. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:155-64.
192. Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, Otto G, Rossi M, Tisone G, et al. α -fetoprotein and modified response evaluation criteria in Solid Tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:1108-1118.
193. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;11:767-775.
194. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl.* 2006;12:665-673.
195. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg.* 2008;248:617-625.
196. De Luna LW, Sze DY, Ahmed A, Ha By, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:1158-1168.
197. Jang JW, You CR, Kim CW, Bae SH, Yoon SK, Yoo YK, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:415-423.
198. Wong LL, Naugler WE, Schwartz J, Scott DL, Bhattacharya R, Reyes J, et al. Impact of locoregional therapy and alpha-fetoprotein on outcomes in transplantation for liver cancer: a UNOS region 6 pooled analysis. *Clin Transplant.*

- 2013;27;E72-E79.
199. Ciccarelli O, Lai Q, Goffette P, Finet P, De Reyck C, Roggen F, et al. Liver transplantation for hepatocellular cancer: UCL experience in 137 adult cirrhotic patients. α -foetoprotein level and locoregional treatment as refined selection criteria. *Transpl Int* 2012;25:867-875.
 200. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143:986-994.
 201. Dumitra TC, Dumitra S, Metrakos PP, Barkun JS, Chaudhury P, Deschenes M, et al. Pretransplantation α -fetoprotein slope and Milan criteria: strong predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after transplantation. *Transplantation* 2013;95:228-233.
 202. Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012;18:62-69.
 203. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:411-419.
 204. Cholangitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2014;27:1039-1049.
 205. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Gringeri E, D'Amico F, Valmasoni M, et al. . Intention-to-treat analysis of liver transplantation in selected, aggressively treated HCC patients exceeding the Milan criteria. *Am J Transplant*. 2007;7:972-981.