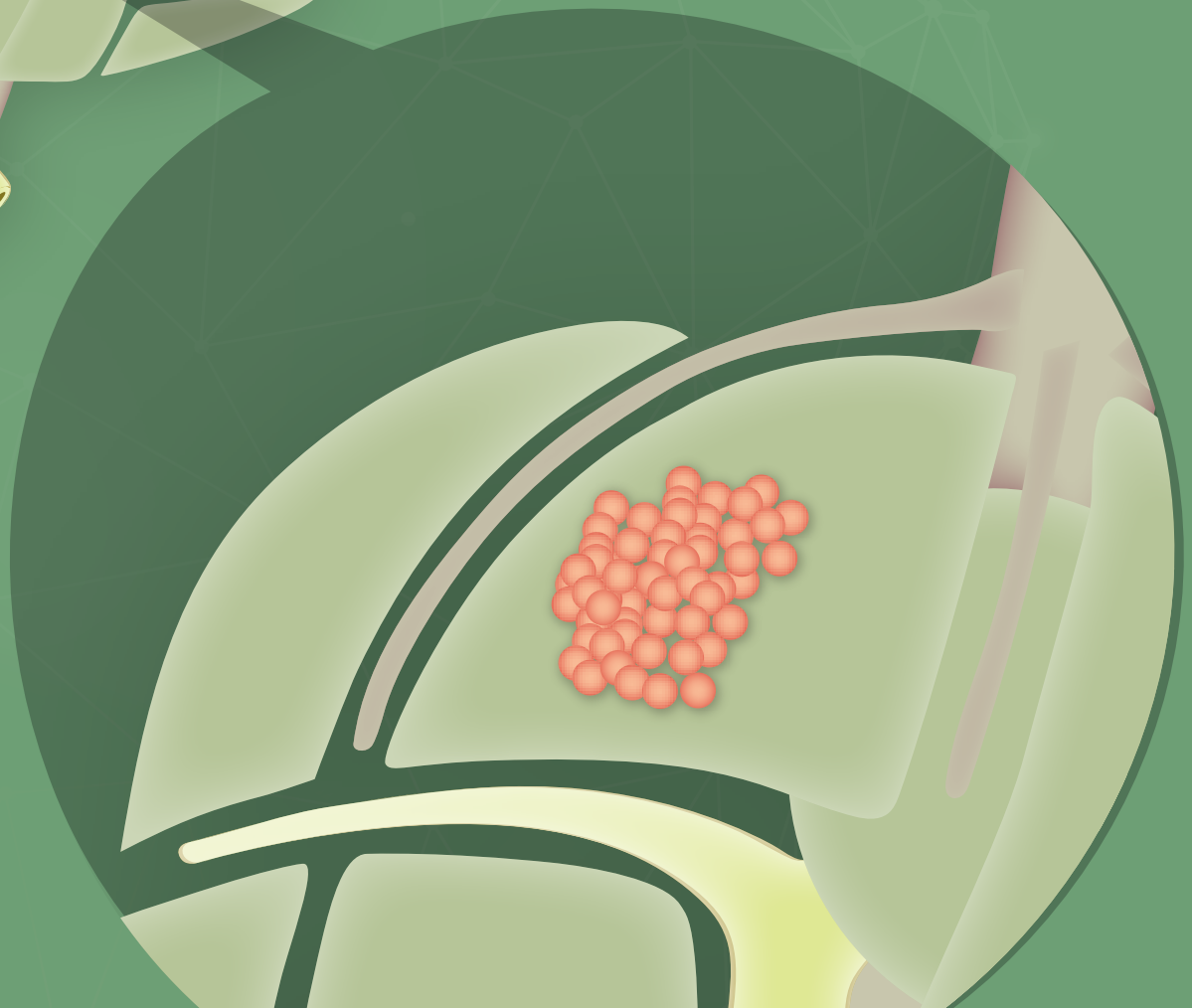
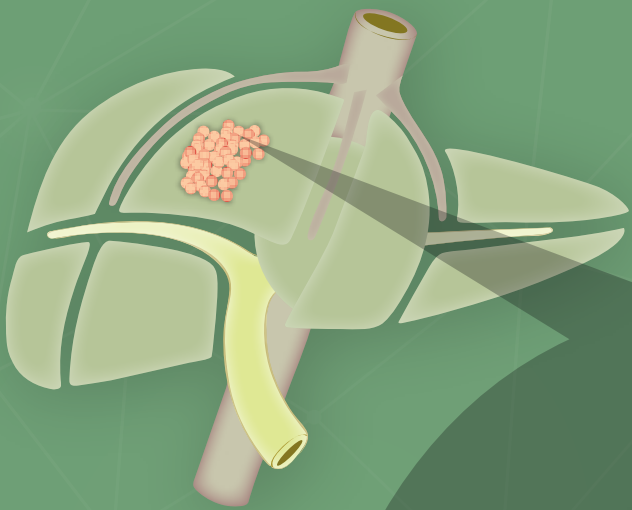


ANÁLISIS
DE LOS FACTORES
DE RIESGO DE
RECIDIVA DEL
HEPATOCARCINOMA
EN EL TRASPLANTE
HEPÁTICO



TESIS DOCTORAL

EDUARDO PEREA DEL POZO





TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES
DE RIESGO DE RECIDIVA
DEL HEPATOCARCINOMA
EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

Autor

Eduardo Perea del Pozo

Directores

Carmen Bernal Bellido
Miguel Ángel Gómez Bravo
Javier Padillo Ruiz

Sevilla , julio de 2020



Dr. Francisco Javier Padillo Ruíz, Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Cirugía General y Catedrático de Cirugía por la Universidad de Sevilla, y Dr. Miguel Ángel Gómez Bravo y Dra. Carmen Bernal Bellido, Doctores en Medicina y Cirugía, especialista en Cirugía General.

CERTIFICAN que el trabajo titulado **ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**, ha sido realizado bajo su supervisión por Eduardo Perea del Pozo, licenciado en medicina y cirugía por la Universidad de Córdoba, especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, y reúne las condiciones necesarias para ser leído, y defendido como trabajo de tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Sevilla a uno de Julio de 2020.

Dr. Francisco Javier Padillo Ruíz

Dr. Miguel Ángel Gómez Bravo

Dra. Carmen Bernal Bellido

Agradecimientos

Al tutor y codirector de esta Tesis y Jefe de Servicio de Cirugía General del Hospital donde me formé, el *Dr. Javier Padillo Ruiz*, por apostar por mí desde el inicio de mi residencia, por inculcar su afán investigador y curiosidad científica. La formación como los cirujanos que somos es fruto de su guía estos años.

A los *Dres. Miguel Ángel Gómez Bravo y Carmen Bernal Bellido*, directores de esta tesis, por haberme brindado la oportunidad de trabajar a su lado, gracias a su paciencia y a su guía en estos años ofreciéndome su apoyo incondicional desde el inicio de mi residencia y sobre todo para llevar a cabo este proyecto. Su labor ha sido incalculable en todas y cada una de las reuniones que han hecho posible que concluya, han creado las condiciones y forzado el desarrollo del trabajo.

Al *Dr. José María Álamo Martínez*, mi tutor durante la residencia, integrante de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, por sus ánimos y fe en mí desde el inicio de esta andadura.

A los *Dres. Felipe Pareja, Luis Tallón, María Jesús Tamayo, Antonio Nevado, Daniel Díaz, José Tinoco, Daniel Aparicio, Virginia Durán, Alejandro Sánchez y Ana Senent*, integrantes de la Unidad de Cirugía de Urgencias. Con ellos he iniciado mi actividad como adjunto del servicio, por su apoyo y su compañía en el inicio de esta andadura.

A todos los Cirujanos integrantes de las diferentes Unidades del Servicio de Cirugía General, Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplantes, Unidad de Esófago-Gástrica y Bariátrica, Unidad de Coloproctología, Unidad de Cirugía Oncológica, Unidad de Cirugía Endocrina, Cirugía de Pared Avanzada y CMA, con los que he crecido como médico, cirujano y persona en estos 7 años. Gracias por ser mis compañeros.

A mis compañeros de Residencia, los *Dres. Aurelio Navas, Juan Carlos Herrera, Carmen Cepeda, Juan José Segura, Carlos Jordán, Irene Ramallo, Vanessa Sojo, Julio Reguera, Mercedes Rubio, Carlos Maya, Violeta Camacho, Claudia Olivares, Carla García, Verónica Pino, Quetzal Arroyo, Sandra Dios, José Luis Guerrero, Amando Marchal, Patricia García, María Fernández, Diego Pinilla, Laura Na-*

varro, Sara Martínez, Carlos González, Noelia García, María José Cuevas, Fran Moreno, Anabel García, Gregorio Anguiano y Joan Soler. Gracias por las guardias, las cirugías y los salientes, gracias por ser maestros y aprendices.

A todo el personal de enfermería, auxiliares y celadores de la tercera y quirófanos, por los buenos y malos momentos compartidos, cuando llegué tenía conocimientos de Medicina pero ellos me enseñaron a ser médico.

A mis padres y a mi hermano, gracias por ser mi núcleo fuerte, gracias por confiar en mí desde el principio. Gracias a ellos no hay camino difícil.

A mis amigos de siempre Miguel J. Ruiz, Jesús M. De Larriva, Gonzalo González, Juan A. Sánchez, David Mesa y Manuel Morales y a sus parejas. Gracias por ser mi válvula de escape, por ser vosotros siempre y recordarme quien soy yo. No se puede elegir mejor equipo.

A Laura por permitirme tantas horas de trabajo en este y otros proyectos durante estos años. Gracias por no preguntar a qué dedico tantas horas sentado con el ordenador, siento el tiempo robado.

AGRADECIMIENTOS	5
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Epidemiología del carcinoma hepatocelular (HCC)	13
1.1.1 Variabilidad de la incidencia en función del área geográfica	14
1.1.2 Variabilidad de la incidencia en función de la edad y el sexo	15
1.2. Factores etiológicos y patogenia del HCC	16
1.2.1. Enfermedad hepática de origen vírico	16
1.2.1.1. Infección por VHB	16
1.2.1.2. Infección por VHC	18
1.2.1.3. Coinfección por VHB y VHC.....	19
1.2.1.4. Infección por VHD	20
1.2.2. Ingesta de Aflatoxina.....	20
1.2.3. Enfermedad hepática de origen alcohólico	20
1.2.4. Alteraciones del gen p53	21
1.2.5. Tabaco y café	21
1.2.6. Otras causas de hepatopatía crónica.....	21
1.2.7. Lesiones histológicas precancerosas	23
1.2.7.1. Cirrosis hepática	23
1.2.7.2. Nódulo macrorregenerativo, hiperplasia adenomatosa, nódulo displásico	23
1.2.7.3. Displasia de células grandes y displasia de células pequeñas	23
1.3. Programas de vigilancia y detección precoz del HCC	24
1.4. Procedimientos de diagnóstico del HCC	26
1.4.1. Diagnóstico de HCC.....	27
1.4.1.1. Marcadores tumorales	27
1.4.1.2. Diagnóstico por imagen	28
1.4.1.3. Biopsia hepática	31
1.4.2. Estudio de la reserva funcional hepática	31
1.5. Sistemas de estadificación con finalidad pronóstica	33

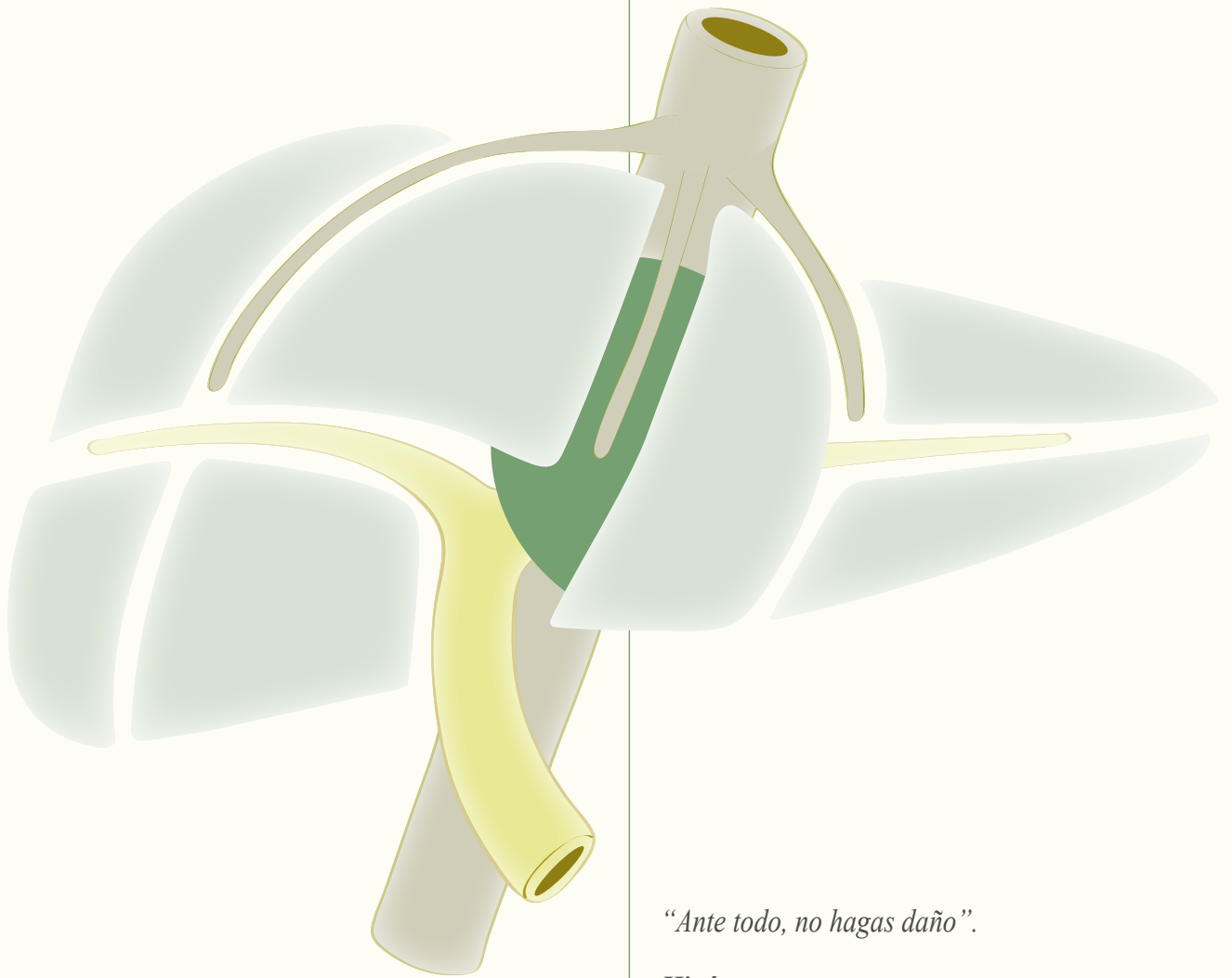
1.6. Trasplante hepático como tratamiento del HCC	37
1.6.1. Indicaciones de trasplante.....	38
1.6.2. Trasplante hepático y Hepatocarcinoma.....	40
1.6.3. Supervivencia relativa de los pacientes trasplantados	43
1.6.4. Asignación de órganos.....	45
1.6.5. Terapia puente.....	47
1.7. Factores relacionados con la supervivencia e incidencia de recidiva	50
CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
3.1 Hipótesis de trabajo	61
3.2 Objetivos	62
3.2.1 Objetivo principal	62
3.2.2 Objetivos secundarios	62
CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODO	65
4.1 Diseño del estudio	65
4.2 Pacientes	65
4.3 Grupos de estudio	66
4.4 Definición de variables objeto de estudio	67
4.4.1 Definición de las variables dependientes.....	67
4.4.2 Definición de las variables independientes	67
4.4.2.1. Relacionadas con el receptor.....	68
4.4.2.2. Relacionadas con el tratamiento pretrasplante en lista de espera	69
4.4.2.3. Relacionados con el donante	69
4.4.2.4. Factores independientes relacionados con la técnica quirúrgica realizada en el trasplante hepático.....	70
4.4.2.5. Factores relacionados con el tumor en el explante	71
4.4.2.6. Tratamiento inmunosupresor.....	71
4.4.2.7. Seguimiento postrasplante.....	71
4.5 Estudio bibliográfico	72
4.6 Métodos estadísticos	74
4.7 Determinación del tamaño de la muestra	75
4.8 Limitaciones del estudio	76

CAPÍTULO 5. RESULTADOS	79
5.1 Análisis comparativo de factores de riesgo	79
5.1.1 Factores clínicos-demográficos dependientes del receptor.....	79
5.1.2 Factores dependientes del donante	82
5.1.3 Factores dependientes del tratamiento en lista	82
5.1.4 Factores dependientes de la técnica quirúrgica	83
5.1.5 Factores dependientes de histología tumoral.....	84
5.1.6 Factores dependientes del tratamiento inmunosupresor.....	85
5.2 Estudio comparativo de supervivencia y recidiva tumoral	86
5.2.1 Supervivencia libre de enfermedad y recidiva tumoral	86
5.2.2 Supervivencia Global	88
5.3 Factores asociados a la recidiva tumoral: Estudio Univariante	90
5.3.1 Análisis de factores relacionados con el receptor	90
5.3.2 Factores relacionados con el donante	101
5.3.3 Factores relacionados con el tratamiento en lista	103
5.3.4 Factores relacionados con la técnica quirúrgica	106
5.3.5 Factores relacionados con la histología tumoral	108
5.3.6 Factores relacionados con el tratamiento inmunosupresor.....	118
5.4 Criterios Up to seven	121
5.5 Análisis multivariante	123
5.5.1 Análisis multivariante de los factores con significancia en univariante	124
5.5.2 Análisis multivariante de los factores histológicos	125
5.5.3 Análisis multivariante de los factores con Up to 7	127
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN	131
6.1 Introducción a la discusión	131
6.2 Análisis de la metodología empleada	138
6.3 ¿Cuál es la supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma en la serie analizada?	140
6.4 ¿Cual es la tasa de recidiva del Hepatocarcinoma de la serie analizada?	144
6.5 ¿Cuáles son los factores que influyen en la recidiva tumoral?	149
6.5.1 ¿Es posible validar otros índices de recidiva publicados?	149
6.5.2 Factores relacionados con el receptor	151
6.5.3 Factores relacionados con el donante	154

6.5.4 Factores relacionados con el tratamiento en lista	155
6.5.5 Factores relacionados con la técnica quirúrgica	156
6.5.6 Factores relacionados con la histología tumoral	158
6.5.7 Factores relacionados con la inmunosupresión	160
6.5.8 Factores de riesgo en el futuro	161
6.6 ¿Debemos mantener vigentes los criterios de Milán en nuestro medio?	162
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES	167
CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA	171
CAPÍTULO 9. ANEXOS	191
ANEXO 1. ABREVIATURAS	191

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN



“Ante todo, no hagas daño”.

Hipócrates



CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (HCC)

La creciente importancia de la epidemiología en la medicina moderna ha sido evidente desde mediados de la década de los 90. En el campo de la oncología, estudios epidemiológicos emblemáticos han proporcionado por ejemplo la prueba definitiva de la relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón, han documentado la alta incidencia del sarcoma de Kaposi en individuos infectados con el VIH, y han aclarado la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama. El estudio epidemiológico de una patología tan prevalente como el hepatocarcinoma (HCC) desempeña un papel fundamental para diseñar estrategias de prevención y, posiblemente, orientar los protocolos de diagnóstico y tratamiento futuros.

El HCC es una patología oncológica que por su prevalencia e impacto en la salud tiene justificada la investigación sobre su epidemiología. El carcinoma hepatocelular es el quinto cáncer más común a nivel mundial y la tercera causa más común de mortalidad por cáncer, con más de 600,000 muertes por año, estudios recientes pronosticaron el aumento de la incidencia de la última década [1]. El HCC se ha caracterizado históricamente por la dificultad en el diagnóstico en un estadio precoz que le ha conllevado como consecuencia una mortalidad elevada. Aunque HCC fue uno de los primeros tipos de cáncer en ser vinculado epidemiológicamente a un factor de riesgo definido (virus de la hepatitis B [VHB] en Taiwán [2]), el verdadero peso de estos factores y su representación en la incidencia de esta enfermedad empieza a estar más clara.

Estudios previos han contribuido considerablemente al conocimiento de la epidemiología del HCC, hay limitaciones asociadas con los datos disponibles en la actualidad, que surgieron de los estudios realizados en diferentes momentos en el pasado, utilizando diferentes metodologías y con diversas poblaciones de pacientes, por ello se requiere de un nuevo enfoque del HCC en nuestro medio con factores de riesgo y prevalencia actualizada a la referida en la literatura. La recogida y el análisis de los datos epidemiológicos del HCC junto con el estudio de la bibliografía y análisis detallado jugarán un papel fundamental en la orientación de las futuras estrategias de prevención de esta patología y optimización el manejo del paciente.

1.1.1 Variabilidad de la incidencia en función del área geográfica

La incidencia de HCC varía ampliamente según la ubicación geográfica (figura 1) [4]. La distribución también difiere entre los grupos raciales y étnicos, incluso entre regiones dentro de un mismo país [5]. Estas diferencias extremas en la distribución son probablemente debido a las variaciones regionales en la exposición al virus de la hepatitis y otros patógenos ambientales. Existe una clara relación entre la incidencia de portadores del virus de la hepatitis B y la de HCC en medios de alta prevalencia.

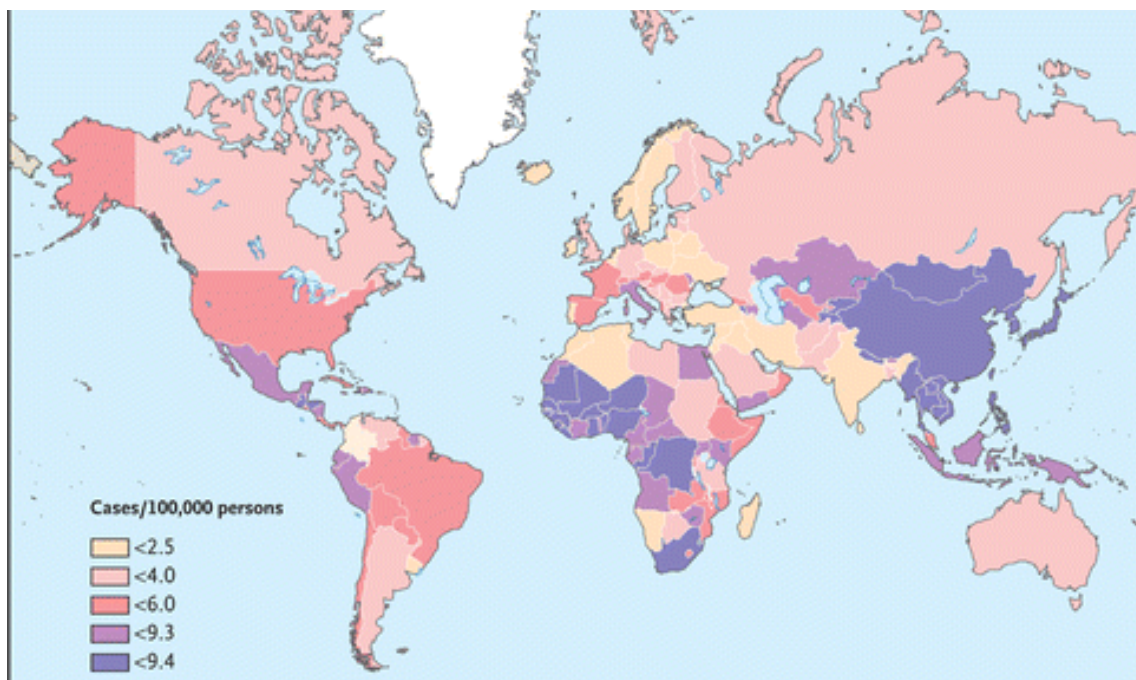


Figura 1- Variabilidad geográfica del HCC estandarizado a la edad y sexo por cada 100.000 habitantes.

- Las regiones de alta incidencia (más de 15 casos por cada 100.000 habitantes por año) incluyen el África subsahariana, la República Popular de China, Hong Kong y Taiwán [3]. La incidencia es de 24,2 por 100.000 en partes de África, y el 35,5 por 100.000 en el este de Asia [6]. Más del 40 por ciento de la incidencia mundial de HCC ocurre en la República Popular de China, que tiene una incidencia anual de 137.000 casos [7]. Japón ha tenido una de las tasas más altas de HCC asociada con la infección crónica por el VHC; sin embargo, la incidencia parece estar disminuyendo en los últimos años [8].
- Áreas de incidencia intermedia incluyen varios países de Europa oriental y occidental, Tailandia, Indonesia, Jamaica, Haití, Nueva Zelanda (maoríes) y Alaska (esquimales) [3].
- Norte y América del Sur, la mayor parte de Europa, Australia y partes de Oriente Medio son áreas de baja incidencia con menos de tres casos notificados por 100.000 habitantes por año. Sin embargo, la incidencia en los EE.UU. se ha incrementado durante las últimas dos

décadas, posiblemente debido a un gran número de personas con infección por hepatitis C crónica [9]. La tasa comenzó a acelerarse a mediados de la década de 1980, muy probablemente debido a la mayor incidencia de cirrosis debido a la infección crónica por el VHC y esteatohepatopatía no alcohólica, combinado con una gran afluencia de inmigrantes de Asia Oriental y otras áreas geográficas con altas tasas endémicas de hepatitis B.

La incidencia de HCC está aumentando en muchas partes del mundo, incluyendo los EE.UU. y Europa central. Se ha publicado la evolución en la incidencia en los EE.UU., que se estimó en 1.4/100,000 casos/año entre 1976– 1980 a cifras de 6.2/100,000 casos reportados en 2011, lo que representó un incremento de 3.5 por ciento[5,10]. Sin embargo desde la publicación de aquellos datos la incidencia sigue aumentando en los EE.UU. como consecuencia de la alta tasa de infección de hepatitis C entre 1960 y 1990 sumado al promedio de tiempo de espera de 20 a 30 años entre la adquisición del virus y el desarrollo de cirrosis y carcinoma. Según los últimos datos recogidos por los grupos americanos la incidencia ha aumentado exponencialmente hasta 2012, a partir de entonces el aumento de incidencia se ha ralentizado. Este cambio epidemiológico se ha sustentado en un aumento de la incidencia en los pacientes hispanos con respecto a los asiáticos, del mismo modo que han cobrado importancia los casos con hepatopatía de base por VHC tras respuesta virológica sostenida y por EHNA. Un estudio reciente que utiliza el registro Surveillance Epidemiology End Result (SEER) del National Cancer Institute (NCI) proyecta que la incidencia de CHC continuará aumentando hasta 2030, con el mayor aumento de hispanos, seguido de negros y blancos, con una disminución observada entre los asiáticoamericanos [169].

1.1.2 Variabilidad de la incidencia en función de la edad y el sexo

En todo el mundo, los varones son más propensos que las mujeres a desarrollar HCC [5]. La disparidad es más pronunciada en las regiones de alta incidencia, donde los varones se ven afectados de 2.1 a 5.7 veces más frecuentemente que las mujeres (media de 3,7: 1). La proporción disminuye a una media de 2,4: 1 en las zonas intermedia de incidencia, y es menor en las regiones de baja incidencia. En América del Norte, las tasas de incidencia para varones y mujeres fueron 6,8 y 2,2 por cada 100.000 habitantes, respectivamente[4]. Aunque no se comprende el motivo, se cree que las diferencias en la distribución por sexos que es debido a las variaciones en estados portadores de la hepatitis, exposición a toxinas ambientales, y el efecto trófico de los andrógenos [5].

La mayoría de los HCC se producen en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis. Por lo tanto, los pacientes mayores con enfermedad hepática de larga data son más propensos a desarrollar HCC. Varios grandes estudios prospectivos realizados en Asia y Europa occidental han señalado una edad media de presentación entre 50 y 60 años. En el África subsahariana, sin embargo, la edad media de presentación de HCC está disminuyendo, con una edad media de 33 años en la presentación.

1.2. FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA DEL HCC

Diferentes factores de riesgo se han relacionado con el desarrollo del carcinoma hepatocelular (HCC) siendo bien identificados. Estos incluyen la infección de hepatitis viral B (VHB), hepatitis crónica por virus C (VHC), la hemocromatosis hereditaria y la cirrosis de casi cualquier causa siendo muy frecuente la alcohólica. El screening de HCC está indicado para pacientes con factores de riesgo en nuestro medio.

1.2.1. Enfermedad hepática de origen vírico

1.2.1.1. Infección por VHB

Actualmente se estima que casi el 17% de todos los cánceres humanos se atribuyen a virus oncogénicos. Hasta la fecha, varios virus están relacionados con el cáncer en humanos, incluido el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus del papiloma humano (HPV), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV), el herpes virus del sarcoma de Kaposi (KSHV), el poliomavirus de células de Merkel (MCV) y el virus de la hepatitis C (VHC). Con respecto al tipo de tumor que nos ocupa la asociación entre la infección por VHB crónica y HCC se ha demostrado en varios estudios. El HCC puede desarrollarse en pacientes con VHB crónica incluso en ausencia de cirrosis. Sin embargo, la cirrosis está presente en el 70 al 90 por ciento de los pacientes con VHB que desarrollan HCC. Debido a la asociación de VHB con HCC, se recomienda el cribado para muchos pacientes con hepatitis B. Es indudable la relación entre el VHB y la cirrosis que provoca y la degeneración hacia HCC, siendo inferior al 0,3% la incidencia en pacientes con VHB en estadio no cirrótico [11].

Otros factores que se han asociado con el riesgo de desarrollar este cáncer entre los pacientes con hepatitis VHB crónica incluyendo la carga viral, la presencia de antígeno "e" hepatitis B (HBeAg), y la presencia de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg). El riesgo es mucho mayor en los pacientes con niveles séricos elevados de ADN del VHB en comparación con aquellos que tienen niveles bajos (<10.000 copias / ml). Uno de los estudios más grandes para demostrar esta relación estuvo basado en una comunidad de Taiwán, que incluyó una cohorte de 3653 pacientes reclutados entre 1991 y 1992 que fueron HBsAg positivo, negativo y anti-VHC [11]. Durante una media de seguimiento de 11 años un total de 164 pacientes desarrollaron HCC (4,5 por ciento). Al inicio del estudio, la edad media de los portadores de HBsAg fue de 45 años; el 85 % eran HBeAg negativo, el 94% tenía niveles normales de alanina aminotransferasa (ALT), y el 2% tenía cirrosis. Una mayor incidencia de HCC se asoció con la cuantificación de ADN del VHB al comienzo del estudio, de forma que los pacientes con un nivel de ADN

del VHB <300 copias por ml, había 108 casos por 100.000 personas-año (incidencia acumulada del 1,3 por ciento), mientras que para los que tenían un ADN del VHB > 1 millón de copias / ml, hubo 1152 casos por cada 100.000 personas-año (incidencia acumulada de 14,9 por ciento). El nivel de ADN del VHB se mantuvo como un predictor independiente de HCC, incluso después de ser ajustado por variables que se sabe que están asociados con el HCC: como el sexo, la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el estado de HBeAg, nivel de ALT en suero y la presencia de cirrosis al inicio del estudio [11].

La mayoría de los sujetos de este estudio probablemente adquirieron la infección VHB perinatal, y la edad media al inicio del estudio fue de 45 años, lo que sugiere que los altos niveles prolongados de la replicación del VHB podrían estar asociados con un mayor riesgo de HCC.

Se han relacionado otros factores que modulan la acción del virus B sobre el hepatocito y de este modo la probabilidad de HCC:

- Replicación viral activa - positividad HBeAg también asociada con el desarrollo de HCC.
- Portadores inactivos o infección resuelta - El riesgo de HCC también es más elevada en los pacientes que son portadores de HBsAg positivos (inactivos), pero HBeAg negativos en comparación con la población general según demostró un estudio con 20069 pacientes en Taiwán [12].
- Efecto del tratamiento del VHB - Varios estudios han evaluado el impacto del tratamiento para el VHB crónico sobre el riesgo de HCC. Las revisiones sistemáticas de los datos disponibles sugieren que el riesgo relativo se reduce en aproximadamente un 50 a 60 por ciento después del tratamiento con interferón o derivados.
- Sexo - Los hombres que son HBsAg positivos parecen estar en mayor riesgo de HCC en comparación con las mujeres [13].
- VHB genotipo - La prevalencia de genotipos específicos varía geográficamente, siendo el genotipo del VHB importante en la evaluación del riesgo para desarrollar HCC. El genotipo A se encuentra principalmente en el norte de Europa, América del Norte, India y África, mientras que los genotipos B y C son frecuentes en Asia, y el genotipo D es más común en el sur de Europa, Oriente Medio y la India. Los pacientes con genotipo C se encuentran en mayor riesgo de HCC que los pacientes con el genotipo B, y los pacientes con genotipo D tienen un riesgo mayor que los pacientes con genotipo A [14].

Otros factores de riesgo asociados con HCC incluyen la mayor edad, el consumo habitual de alcohol, el tabaquismo, los niveles de ALT sérica elevada, la presencia de mutaciones del núcleo y precore, la coinfección por el VHC, y, posiblemente, antecedentes familiares de HCC. Existen relaciones publicadas en China entre la incidencia de esta patología tumoral y grupos sanguíneos dependientes del sexo, es decir, con respecto al grupo sanguíneo O, los pacientes masculinos con grupo sanguíneo A o B pueden estar en mayor riesgo de HCC. Sin embargo esa

misma publicación concluye que las mujeres con el grupo sanguíneo AB o B pueden presentar una disminución del riesgo [15].

1.2.1.2. Infección por VHC

El VHC está clasificado como miembro de la familia Flaviviridae y del género Hepacivirus. Es un virus hepatotropo que afecta principalmente al hígado y causa infección crónica que inevitablemente acaba provocando daño hepático adicional, como hepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se ha observado una fuerte asociación entre la infección crónica por el VHC y el HCC, pero los mecanismos implicados en la carcinogénesis siguen sin estar claros. La infección crónica por VHC se desarrolla en el 75% -85% de las infecciones agudas por VHC, y el 10% -20% de todos los casos con infección crónica por VHC progresan lentamente a cirrosis hepática, de los cuales 1% -5% conducen a HCC anualmente [16]. Una observación clínica importante es que el HCC en pacientes con VHC se produce casi exclusivamente en los que cursan con estadios avanzados de fibrosis hepática o cirrosis. Recientemente, se ha desarrollado un perfil de expresión génica basado en tejidos que predice la progresión clínica hacia HCC en personas con cirrosis inducida por VHC [170].

En un estudio prospectivo de cohorte que siguió a 23.820 residentes de Taiwan entre las edades de 30 y 65 años, la incidencia acumulada de HCC en pacientes con VHC fue del 24 por ciento para los hombres y 17 por ciento para las mujeres [13]. En esta publicación los pacientes que también fueron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B tenían una incidencia acumulada de 38 por ciento para los hombres y 27 por ciento para las mujeres. Entre los pacientes con VHC, las diferencias en las tasas de HCC entre hombres y mujeres no fueron significativamente diferentes. Además, las cargas virales más altas se asociaron con un mayor riesgo de HCC.

En general se cree que el HCC surge en el contexto de una rápida rotación celular y el estado inflamatorio crónico inducido por el virus de la hepatitis C. Una teoría es que hay un desequilibrio en los microambientes y citoquinas de los hígados infectados con el virus de la hepatitis C, lo que lleva a un aumento de la inflamación y de células secretoras, provocando en última instancia, la cirrosis de forma que los hepatocitos mal diferenciados proliferan y se convierten en nódulos displásicos y posteriormente en HCC [17]. Apoyando esta hipótesis, la observación de que HCC inducido por VHC presenta una correlación con el grado de inflamación y necrosis, y parece estar causada por la misma inflamación en lugar de por la activación de oncogenes específicos.

El grado de inflamación en el hígado de los pacientes con VHC también se correlaciona con el pronóstico una vez que se diagnostica el HCC. Se han examinado diversos marcadores oxidativos y de inflamación en el tejido hepático no canceroso en pacientes con el VHC y el HCC [18] apreciándose, que los pacientes con mayores niveles de estos marcadores presentaban un peor

pronóstico. La respuesta inmune del huésped también puede ser un factor importante asociado con un riesgo de progresión a cirrosis y a cáncer.

Otros factores han sido implicados:

- Los modelos animales han sugerido que el aumento de las reservas hepáticas de hierro observadas en pacientes con infección crónica por VHC provocan un aumento de reacciones químicas del oxígeno, lo que lleva a un aumento de la inflamación y la renovación celular [19].
- Un meta-análisis encontró una mayor asociación con VHC genotipo 1b, pero esta asociación no ha sido confirmada [122].
- El abuso concomitante de alcohol, la diabetes mellitus y la obesidad se relacionan en diversas publicaciones con un aumento de riesgo de HCC [5].
- El HCC se asoció con la mayor edad, la raza negra, menor recuento de plaquetas, mayores valores de fosfatasa alcalina, la presencia de varices esofágicas y el tabaquismo en un informe del ensayo HALT-C, un estudio prospectivo que fue diseñado para evaluar el impacto del PEG interferón a dosis bajas a largo plazo en pacientes con fibrosis avanzada [16]. Aunque es más común en los pacientes con cirrosis, el HCC también se desarrolló en pacientes con fibrosis en puentes.
- La infección latente VHB o la exposición al VHB parece aumentar el riesgo de HCC en pacientes con VHC y cirrosis en algunas regiones [20].

El tratamiento exitoso de VHC se ha asociado con una disminución del riesgo de HCC. Actualmente, las combinaciones bien toleradas de antivirales de acción directa han reemplazado en gran medida la terapia basada en IFN, estos pueden conducir a una disminución de la HTP y cambiar la historia natural de la enfermedad. En un meta-análisis de estudios observacionales, los pacientes que lograron una respuesta virológica sostenida tenían un riesgo menor de desarrollar HCC que los que fueron tratados, pero no lograron una respuesta virológica sostenida (riesgo relativo 0,24; IC 95% 0,18-0,31). Parece que gran parte del riesgo residual se encuentra en pacientes con cirrosis subyacente antes de iniciar el tratamiento [21].

1.2.1.3. Coinfección por VHB y VHC

La coinfección de VHC + VHB también se ha asociado con un mayor riesgo de HCC. Algunos estudios sugieren que los pacientes con VHB y VHC infección dual pueden tener una mayor tasa de HCC en comparación con los pacientes infectados por cualquiera de los virus por sí solo, en especial aquellos que son anti-VHC y HBeAg positivo [22].

1.2.1.4. Infección por VHD

La coinfección con el virus de la hepatitis D (VHD) también parece aumentar el riesgo de HCC entre los pacientes con VHB. Un estudio retrospectivo que incluyó a 200 pacientes con cirrosis compensada relacionados con el VHB, de los cuales el 20 por ciento eran anti-HDV positivo, se encontró que la infección por VHD aumentó el riesgo de HCC al triple y la mortalidad al doble [23].

En un estudio basado en la población de Suecia, el riesgo de HCC fue mayor entre los pacientes coinfectados por el VHB y VHD en comparación con aquellos con el VHB solo [24]. Entre los pacientes con infección por VHD aguda, la razón de incidencia estandarizada (SIR) fue de 6,1 (IC del 95%: 2,8-11,7), y entre los pacientes con infección por VHD crónica del SIR fue de 3,9 (IC del 95%: 1,6 a 7,2).

1.2.2. Ingesta de Aflatoxina

La aflatoxina es una micotoxina que comúnmente contamina el maíz, la soja y el maní. Las altas tasas de consumo de aflatoxinas en la dieta han sido asociados con HCC. A modo de ejemplo, los islotes de Penghu en Taiwán tienen una muy alta incidencia de HCC que no está del todo explicada por la incidencia portadores del VHB, y se ha justificado en parte por el acúmulo de esta toxina a nivel hepático.

En otro estudio de Shanghai, la posibilidad de desarrollar HCC entre las personas con VHB y la exposición a la aflatoxina fue de 59,4 veces la incidencia de la población normal [25].

1.2.3. Enfermedad hepática de origen alcohólico

El abuso concomitante de alcohol, la diabetes mellitus y la obesidad se encontraron en diversas publicaciones como potenciadores del riesgo de HCC. El riesgo de HCC inducido por el alcohol puede ser modificado por la presencia de hepatitis viral. Como ejemplo, en un estudio de casos y controles italiano que incluye 464 sujetos con HCC y 824 controles, hubo un aumento lineal en el Odds ratio de HCC al aumentar la ingesta de alcohol de más de 60 gramos al día, que se aumentó a más del doble en pacientes infectados tanto con VHB o VHC [26].

1.2.4. Alteraciones del gen p53

Las mutaciones del gen supresor de tumores p53 se han demostrado en pacientes con HCC que crónicamente han estado expuestos a la aflatoxina. Resultados similares también se han demostrado en modelos animales de hepatocarcinogenesis en el que se han observado mutaciones de p53 en los expuestos a VHB y aflatoxinas. El efecto potenciador de estos factores de riesgo también se ha demostrado en ratones transgénicos que expresan el antígeno de superficie de la hepatitis B. En un estudio, algunos de estos ratones fueron criados para carecer de uno de los alelos de p53 y/o fueron expuestos a la aflatoxina [27]. A los 13 meses de edad, el HCC de alto grado se desarrolló en los siete ratones con los tres factores de riesgo, en comparación con el 62 por ciento de los ratones con ambos alelos p53 que estaban expuestos a la aflatoxina y el 25 por ciento de los ratones que carecen de un alelo p53 pero no estaban expuestos a las aflatoxinas.

1.2.5. Tabaco y café

El hábito de fumar se ha demostrado que es un factor de riesgo de HCC en algunos estudios, pero su influencia no está ampliamente aceptada [123].

Con respecto al café es un tema que en los últimos años ha sido objeto de estudio y discusión en diferentes foros debido a sus mecanismos protectores diversos y debido a varios componentes con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes además de la cafeína. Los polifenoles y diterpenos pueden ejercer una acción desintoxicante y actividad antioxidante, con beneficios sobre la fibrosis hepática, la cirrosis y el cáncer. Del mismo modo la cafeína es un antagonista natural de la adenosina extracelular y exhibe actividad tumoricida experimental. Se han publicado estudios que incluso muestran que el consumo de café favorece una mayor supervivencia y menor recurrencia de HCC tras el TH [167].

1.2.6. Otras causas de hepatopatía crónica

La sobrecarga de hierro - La prevalencia de HCC en pacientes con cirrosis asociada a hemocromatosis es del 3 al 4%. La gran mayoría de casos están asociados a dos mutaciones: C282Y y H63D en el gen HFE localizado en el cromosoma 6.

Estudios recientes han demostrado que el riesgo de desarrollar HCC en personas con hemocromatosis hereditaria es 20 veces mayor, comparado con individuos sanos; este riesgo se

incrementa en presencia de cofactores ya mencionados como sexo masculino, edad mayor de 50 años, consumo de alcohol, tabaquismo e infecciones por el VHB y el VHC [124].

Esteatohepatitis no alcohólica – Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) presentan un mayor riesgo de presentar HCC sin lesión cirrótica [164]. Se han encontrado HCC en pacientes sin cirrosis con esta patología, esto dificulta el diagnóstico precoz al generarse sobre hígados con fibrosis leve y con buena función hepática interfiriendo en el screening que busca tumores pequeños y potencialmente resecables.

Se estima que en la última década ha aumentado un 10% el número de HCC causados por hepatopatía no alcohólica [165], una parte pequeña pero no desdeñable de este grupo lo conforma la EHNA siendo la etiopatogenia que más ha aumentado hasta un 17% del 200 al 2017 según el Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) data [165]. No obstante, en comparación con la hepatitis viral, la EHNA es un factor de bajo riesgo para el HCC (con incidencias anuales de CHC de 3,6% sin tratamiento y hasta 11,3% acumulada a los 5 años[166]).

Deficit de Alpha-1 antitripsina - Se ha asociado con un mayor riesgo de HCC, que puede ocurrir en pacientes sin cirrosis.

Porfiria aguda intermitente - Los estudios sugieren que puede haber un mayor riesgo de HCC en pacientes con porfiria aguda intermitente, incluidos los que no tienen evidencia de cirrosis [28]. Las tasas de HCC en pacientes con AIP van de 0 a 27%.

Polimorfismos factor de crecimiento epidérmico y la expresión del receptor - ciertos polimorfismos del gen del factor de crecimiento epidérmico (EGF) se han asociado con un mayor riesgo de HCC en pacientes con cirrosis. Además, el receptor para EGF es un cofactor para la entrada del VHC en las células [29]. La sobreexpresión de factor de crecimiento epidérmico en el hígado se ha asociado con HCC en modelos animales, proporcionando una base para la asociación observada.

Los cálculos biliares y colecistectomía - En un meta-análisis de 15 estudios con más de 4 millones de pacientes se observó un aumento del riesgo de cáncer primario de hígado (incluyendo HCC). El meta-análisis encontró que la razón de probabilidad de desarrollar cáncer de hígado fue de 2,5 (95% IC 1,7-3,8) en los pacientes con cálculos biliares y fue de 1,6 (95% IC 1,3-2,0) entre los pacientes que habían sido sometidos a colecistectomía [125].

Los factores dietéticos - Algunos estudios han sugerido que el consumo de carne roja y grasas saturadas se asocian con un mayor riesgo de HCC [30]. Sin embargo, un meta-análisis de 17 estudios con 1.670.930 pacientes no encontró ninguna asociación entre el consumo de carne roja y el riesgo de carcinoma hepatocelular (riesgo relativo 1,10 para aquellos con el consumo más alto en comparación con aquellos con baja ingesta, IC 95% 0,86-1,42) [126].

1.2.7. Lesiones histológicas precancerosas

1.2.7.1. Cirrosis hepática

La cirrosis hepática por sí misma es considerada como una condición precancerosa, aunque el riesgo de transformación maligna depende de la etiología de esta cirrosis. Sin embargo, la cirrosis no es un requisito esencial, ni toda cirrosis lleva irremediablemente a desarrollar un HCC. El mecanismo por el que la cirrosis actúa como factor predisponente del HCC no es bien conocido, pero se supone que participa la secuencia de lesión – necrosis – inflamación – regeneración.

1.2.7.2. Nódulo macrorregenerativo, hiperplasia adenomatosa, nódulo displásico

En los nódulos regenerativos o displásicos de bajo grado los hepatocitos normales se disponen en capas, sin atipia y no tienen riesgo de malignización. Sin embargo, los nódulos displásicos de alto grado, en los que existe mitosis, tienen alto riesgo de malignización, pudiéndose desarrollar fenómenos de nódulo en nódulo siendo considerados incluso como carcinomas precoces.

Algunos autores sostienen que la mayoría de los HCCs en hígados cirróticos se desarrollan a partir de nódulos displásicos dando lugar a carcinomas precoces [127].

1.2.7.3. Displasia de células grandes y displasia de células pequeñas

La displasia de células grandes como su propio nombre indica consiste en células grandes, con pleomorfismo celular y multinucleación que se asocia a cirrosis por VHB y no tanto por VHC. No se consideran precursoras de HCC al no tener evidencia de su capacidad de generar una diferenciación posterior.

La displasia de células pequeñas sin embargo se caracteriza por tener una razón núcleo/citoplasma alta, basofilia citoplásmica y tendencia a formar pequeños focos esféricos al microscopio. La displasia de células pequeñas poseen una gran actividad proliferativa y se sugiere que son células premalignas [128].

1.3. PROGRAMAS DE VIGILANCIA Y DETECCIÓN PRECOZ DEL HCC

La enfermedad hepática crónica es el principal factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular [31]. La prevención o tratamiento de la patología hepática de base puede disminuir el riesgo de HCC. Además, la vigilancia de los pacientes en riesgo con modernas técnicas de imagen permite la identificación y caracterización de los tumores en fases iniciales cuando son menores de 2 cm y con mejor pronóstico.

Las recomendaciones más potentes a nivel internacional han sido emitidas por la Asociación Americana de Enfermedades Hepáticas (AASLD) en 2005 y actualizadas en 2010 y 2018 [32], su algoritmo diagnóstico se muestra en la Figura 2. Las pautas de la AASLD recomiendan la ecografía con o sin AFP cada 6 meses para la vigilancia del HCC en pacientes con cirrosis hepática de diferente etiología (VHB, VHC, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis genética, deficiencia de alfa-1 antitripsina) y pacientes con VHB sin cirrosis (la edad de inicio varía según el origen étnico y los antecedentes familiares de HCC). El TAC o la RNM se pueden utilizar en pacientes seleccionados con una alta probabilidad de ECO infructuosa o no concluyente. Recomienda el sistema de estadificación BCLC.

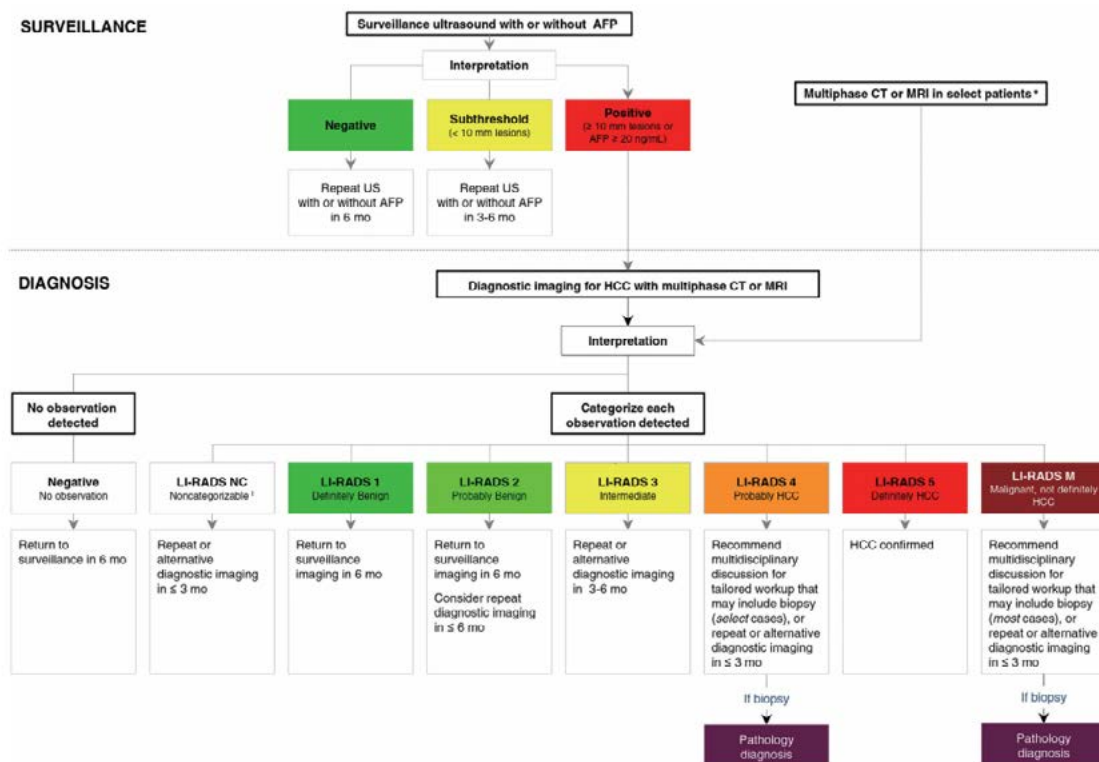


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para la vigilancia y diagnóstico del HCC según la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD).

Otras directrices, incluyendo las directrices de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer del 2012 [33] y las directrices de la Sociedad Británica de Gastroenterología del 2003 [34], son similares a las directrices AASLD.

Por otro lado, existen numerosos trabajos en los que se demuestra que los pacientes diagnosticados de HCC asintomáticos tienen un mejor pronóstico, siendo el tamaño del tumor un importante factor de riesgo para el crecimiento intra y extrahepático del tumor. Cuando el tumor es mayor de 5 cm aumenta la incidencia de metástasis intrahepáticas (60 vs 90 %) y la incidencia de trombosis portal tumoral (40 vs 75 %)[35]. Cuando los síntomas están presentes el HCC es habitualmente mayor de 10 cm y suele presentarse con metástasis [36].

Teniendo en cuenta estos datos parece lógico plantear la necesidad de realizar programas de vigilancia a los pacientes con cirrosis hepática y población de riesgo con objeto de diagnosticar un HCC en un estadio precoz que permita la aplicación de una opción terapéutica potencialmente curativa, mejorando así los resultados de supervivencia de estos pacientes. Son grupos de especial riesgo los pacientes cirróticos con displasia y los pacientes cirróticos con una alfafetoproteína (AFP) persistentemente elevada (riesgo 14 veces mayor de desarrollar HCC). También se ha postulado que el sexo masculino y la presencia de cifras bajas de albúmina en pacientes cirróticos son factores de riesgo para el desarrollo de HCC [37]. No solo los pacientes cirróticos, sino también aquellos pacientes con hepatitis crónica que presentan un daño hepático importante, tienen un riesgo aumentado de desarrollar HCC y por lo tanto deberían ser sometidos a programas de vigilancia [38].

Los programas de vigilancia precoz recomendados por la AASLD en pacientes más susceptibles de esta patología consisten en las determinaciones seriadas de AFP y la ECO abdominal en intervalos de 3-6 meses como se ha mostrado en la figura anterior (niveles séricos de AFP mayores de 10 ng/ml se detectan en el 75% de los HCC) [32]. La tomografía computarizada, no se recomienda para la vigilancia debido a una alta tasa de falsos positivos y los riesgos asociados con la exposición a la radiación acumulada de las exploraciones repetidas, tampoco es rentable.

La AFP también se emplea para monitorizar la respuesta terapéutica, siendo más eficaz que las pruebas de imagen convencionales[39]. Una elevación persistente de la misma sugiere HCC y los niveles se correlacionan con el tamaño (sensibilidad del 68 % con especificidad del 20 % para HCCs menores de 3 cms) [36]. Sin embargo, niveles normales de AFP se pueden encontrar en el 40% de los HCC, y se pueden ver elevaciones importantes de la AFP por la propia cirrosis o agudizaciones del daño hepático sin estar relacionadas con el desarrollo de un tumor. Estableciendo el corte en 100 ng/ml la sensibilidad es del 60 % y la especificidad del 95 % y aumenta si se presenta un aumento progresivo de las cifras de AFP[40]. Bollondi, considerando como patológicas cifras > 20ng/ml, obtiene una sensibilidad del 41 % con una especificidad del 68% [69].

La ecografía permite detectar una lesión nodular en el seno de una cirrosis hepática con una sensibilidad del 88 % y con una especificidad el 98 %, pero tiene como inconveniente que es operador dependiente. En la mayoría de los estudios de vigilancia se demuestra que la ecografía tiene una mayor sensibilidad para detectar pequeños HCC asintomáticos comparado con las determinaciones seriadas de AFP.

La presencia de un resultado positivo con uno de estos tests (presencia de un nódulo en la ecografía o la elevación persistente de las cifras de AFP), que sugiere la presencia de un HCC, requiere la realización de estudios ulteriores para confirmar el diagnóstico mediante TAC helicoidal, TAC-lipiodol, RMN, arteriografía, etc.

Por lo tanto, el objetivo de un programa de vigilancia sería la detección de un tumor en estadio precoz que permita la aplicación de un tratamiento curativo mejorando así los resultados de supervivencia. En la literatura existen opiniones diferentes según los autores en cuanto a la eficacia de los programas de vigilancia en la mejora de los resultados.

El mayor ensayo aleatorizado examinado el efecto de la vigilancia de HCC en los resultados ha servido de base para las recomendaciones de vigilancia [41]. El ensayo incluyó a 19.200 pacientes chinos entre las edades de 35 y 59 años con hepatitis B crónica. Trescientos grupos de pacientes (de acuerdo a las fábricas, empresas y escuelas donde estos pacientes trabajaban) fueron asignados al azar a la vigilancia (con un nivel de alfa-fetoproteína y ecografía cada seis meses) o la observación. La mortalidad por HCC fue significativamente menor después de cinco años en el grupo de cribado (83 frente a 132 por 100.000, proporción de la tasa de mortalidad de 0,63, 95% CI,41-98). El beneficio en la mortalidad se atribuyó principalmente a la detección de tumores en etapas relativamente tempranas.

1.4. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO DEL HCC

La batería de pruebas diagnósticas que poseemos para el diagnóstico del HCC tienen como objetivo no solo confirmar el diagnóstico tumoral, sino además determinar la extensión local o a distancia de la enfermedad así como el estado del paciente y del hígado. Por ello estas pruebas hablan de la naturaleza del tumor y de las opciones terapéuticas.

1.4.1. Diagnóstico de HCC

El mejor modo de incrementar la detección del HCC en estadio precoz es mediante el desarrollo de programas de vigilancia en pacientes con alto riesgo. En un paciente cirrótico la presencia en una ecografía de seguimiento de una lesión hipoeoica sospechosa nos obliga a decidir entre una serie de estudios para filiar el origen de la misma. Del mismo modo para los pacientes no cirróticos, el diagnóstico de HCC debe ser considerado para cualquier masa hepática que claramente no es un hemangioma o hiperplasia nodular focal, sobre todo si está hipervascularizada.

1.4.1.1. Marcadores tumorales

Existen un gran número de pruebas serológicas que han demostrado su utilidad en el screening y seguimiento de pacientes con HCC sin que ninguna de ellas pueda por sí misma ser suficiente para el diagnóstico. El marcador más comúnmente utilizado para el carcinoma hepatocelular es la concentración de alfa-fetoproteína (AFP), esta una glucoproteína que se produce normalmente durante la gestación por el hígado y el saco vitelino del feto, suele presentar una concentración sérica elevada en pacientes con HCC y guarda relación con el estadio tumoral (niveles más altos están relacionados con estadios más avanzados). Los niveles séricos de AFP no se correlacionan bien con otras características clínicas de HCC, como el tamaño, invasión o el pronóstico además de que existe la posibilidad de que algunos pacientes con cirrosis presenten elevaciones temporales de los niveles de AFP en ausencia de HCC.

Un aumento de la AFP en suero en un paciente con cirrosis o hepatitis B (especialmente los tratados con éxito) debe aumentar la preocupación de que el HCC se haya desarrollado. En general se acepta que los niveles séricos superiores a 500 mcg / L (normal en la mayoría de los laboratorios es de entre 10 y 20 mcg / l) en un paciente de alto riesgo es diagnóstico de HCC [42]. Se ha descrito que más importante que los niveles de AFP, la tendencia ascendente de los mismos podría ser de mayor utilidad [180]. No todos los tumores secretan AFP, y las concentraciones en suero son normales en hasta el 40% de los pequeños HCC [43] especialmente en la variedad fibrolamelar. Por otra parte, una AFP elevada puede ser más probable en pacientes con HCC debido a la hepatitis viral en comparación con la enfermedad hepática alcohólica. En un estudio de 357 pacientes con hepatitis C y sin HCC, el 23 por ciento tenía una AFP > 10,0 mcg / L [44].

Las siguientes estimaciones se basan en un valor de corte de > 20 mcg / L en una revisión sistemática que incluyó cinco estudios [45]:

- Sensibilidad 41 a 65 por ciento
- Especificidad 80-94 por ciento

- Razón de verosimilitud positiva 03.01 a 06.08
- Razón de probabilidad negativa de 0,4 a 0,6

A causa de las limitaciones de las mediciones de AFP en suero, han sido evaluados otros marcadores séricos de HCC usados solos o en combinación con la AFP para el diagnóstico o la determinación del pronóstico en los pacientes con HCC. Ejemplo de estos marcadores son las células que expresan microARN de AFP, PIVKA II, isoenzimas asociadas al tumor de gamma-glutamil transpeptidasa, factor de crecimiento transformante beta-1 urinaria, los niveles séricos circulantes de molécula de adhesión intercelular-1 y algunas otras moléculas en estudio.

Existen diversos artículos que hacen referencia a marcadores inflamatorios séricos que ayuden a predecir la invasión vascular y la supervivencia en pacientes. Existe un estudio que analiza 370 pacientes operados de resección de HCC y analiza de forma retrospectiva los marcadores inflamatorios, encuentra que aquellos que se asocian de forma independiente con un menor tiempo libre de recidiva fueron el elevado índice plaquetas/linfocitos, niveles elevados de AFP, género masculino y presencia de invasión vascular. Por último niveles bajos de albúmina, elevados de AFP y tumores grandes se asociaron a mayor invasión vascular [129]. Mientras tanto otros estudios recientes destacan el ratio Neutrófilos/Linfocitos preoperatorio como el mejor predictor de invasión vascular [130].

1.4.1.2. Diagnóstico por imagen

Se dispone de varias técnicas de imagen usadas en el proceso diagnóstico del HCC con diferentes fines, como para el screening, diagnóstico diferencial, estadificación tumoral o para valorar respuesta al tratamiento. Aunque la ecografía no puede distinguir HCC de otros tumores sólidos de hígado, es una herramienta ampliamente disponible, no invasiva y comúnmente utilizada para el screening y el seguimiento de pacientes con factores de riesgo para el HCC como ya se ha comentado en el apartado anterior. La ecografía tiene el beneficio añadido de que puede evaluar la vascularización intrahepática y la presencia de invasión vascular por el tumor además de su utilidad intraoperatoria. Un meta-análisis reciente estima que como técnica de screening, la sensibilidad para la detección de pacientes con HCC fue del 78 % (IC 95% 60-89 %) y la especificidad fue del 89 % (IC 95% 80-94 %) siendo muy dependiente del técnico [46].

El principal problema con respecto a la ecografía hepática es las limitaciones que presenta en ocasiones para diferenciar el HCC de otras lesiones benignas, para ello se ha desarrollado el ultrasonido con contraste que ha representado una revolución reciente en el campo de la ecografía y se ha vuelto cada vez más importante en la detección y evaluación de lesiones hepáticas focales. En la ecografía con contraste, el HCC se describe típicamente mediante un hiper-realce arterial y lavado venoso portal es decir lesiones hipo-realzadas en las fases venosa portal y tardía. La tasa de detección de HCC es significativamente mayor en la ecografía con contraste en

comparación con la ecografía simple incluso para lesiones de 1 o 2 cm. Incluso los nódulos regenerativos o algunos displásicos pueden exhibir hiper-realce arterial, ya que se diferencian del HCC por su lavado venoso en las fases portal y tardía. La detección es significativamente mejor y el valor diagnóstico de la ecografía con contraste es particularmente relevante en el contexto de la cirrosis hepática debido a la nodularidad del parénquima hepático y la coexistencia de nódulos regenerativos benignos y HCC maligno. Esta modalidad de diagnóstico segura, barata y no invasiva debe promoverse en la práctica clínica habitual, especialmente en pacientes cirróticos.

La capacidad de la TAC para detectar los HCC ha mejorado con el desarrollo de la tecnología de TAC helicoidal. Esta técnica consiste en la rápida administración de contraste en combinación con la toma de imágenes extremadamente rápido. La fase arterial permite la detección de los HCC hipervascularizadas mayores de 2cm. La sensibilidad de la TAC helicoidal para detectar HCC puede llegar al 90 %; sin embargo, su precisión no ha sido confirmada con estudios de autopsia [47]. Con respecto a tumores pequeños (de 1 a 2 cm) ha existido controversia sobre la sensibilidad del patrón vascular como método diagnóstico. Se puede lograr mayor sensibilidad utilizando lipiodol intra-arterial (sensibilidad entre 93 y 97 % [43]). Sin embargo, esta técnica no se encuentra aún estandarizada.

Si obtenemos una imagen típica en la TAC o la RMN de CHC (captación intensa de contraste en la fase arterial seguida de lavado rápido en las fases venosa y / o retardada), se establece el diagnóstico. El motivo de estas imágenes características vienen dadas tanto por el parénquima hepático como por el tipo de tumor que produce una neoangiogénesis muy activa en nódulos a partir de 0-20mm, lo que conlleva un llenado arterial más llamativo que el tejido hepático circundante. Del mismo modo existe una disminución del aporte portal dentro de la lesión en comparación con el resto del hígado en fases venosa (de lavado). Para las lesiones entre 10-20 mm, las guías de EASL 2018 ya definen que en pacientes cirróticos estas lesiones pueden diagnosticarse con un solo estudio de imagen según el patrón vascular típico mediante dos técnicas de imagen (TAC y RMN), sin que existan datos suficientes para preferir una sobre otra [131].

Del mismo modo el TAC puede usarse para evaluar la respuesta tumoral al tratamiento, para ello se pueden utilizar dos conjuntos de criterios: criterios RECIST (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) y criterios RECIST modificados (mRECIST). Los criterios RECIST fueron publicados por el Instituto Nacional del Cáncer en 2000 con el objetivo de unificar los criterios utilizados para las evaluaciones de respuesta al tratamiento. En los criterios RECIST versión 1.1 se incluyeron cambios en la evaluación del número de lesiones, la evaluación de los ganglios linfáticos patológicos, la confirmación de una respuesta, la progresión de la enfermedad y el tamaño de la necrosis tumoral. Debido a la creciente complejidad del diseño de los ensayos y la necesidad de evaluación unificada de beneficios en el ámbito de los HCC, un grupo de expertos convocados por la AASLD desarrolló un conjunto de directrices destinadas a proporcionar un marco común para el diseño de los ensayos clínicos. Estas directrices de AASLD-JNCI (Revista del Instituto Nacional del Cáncer) incluían por primera vez una evaluación de la respuesta basada en

los criterios RECIST, y tenían como objetivo traducir el concepto de tumor viable presentado por las directrices anteriores en un marco más actualizado [132].

La RMN tiene la ventaja de lograr imágenes de alta resolución del hígado sin el uso de agentes de contraste nefrotóxicos o radiación ionizante, tiene una mayor eficacia diagnóstica para el HCC que el TAC helicoidal sin diferencias significativas que permitan hacer una recomendación fuerte de una técnica sobre otra [49]. La TAC helicoidal sigue siendo la técnica recomendada por la comunidad radiológica, debido al alto costo de la RM y la larga duración requerida para completar la prueba, relegando el uso de esta última en pacientes no subsidiarios de uso de contraste. Las características angiográficas del HCC son idénticas en el TAC y la RMN, pero esta última ofrece una serie de secuencias de imágenes adicionales, como secuencias potenciadas en T2, imágenes potenciadas por difusión y, en combinación con el uso de un agente de contraste hepatoespecífico, puede mejorar el rendimiento diagnóstico. Sin embargo, la resonancia magnética presenta una mayor complejidad técnica, tiempos de exploración más largos, mayor susceptibilidad a los artefactos, una calidad de imagen menos consistente, mayor costo, menor disponibilidad, retrasos en la programación más larga [132] y su rendimiento diagnóstico se anula si el paciente no puede contener la respiración, permanecer quieto o presenta una ascitis de alto volumen. Por estas razones, la superioridad de un método sobre el otro, especialmente en contextos de la vida real, sigue siendo incierta.

Las técnicas menos invasivas ya mencionadas han sustituido a la angiografía convencional para el diagnóstico de HCC. Sin embargo, la angiografía continúa siendo utilizada durante la quimioembolización de tumores y para controlar el sangrado tumoral en caso de que ocurra.

El papel de la tomografía de flúor-18 fluorodesoxiglucosa por emisión de positrones (PET) se ha sugerido para la detección de los HCC primarios, la estadificación del tumor, la evaluación de la respuesta al tratamiento y para predecir el pronóstico [50]. Hasta que se disponga de más datos, el papel de la PET en la evaluación de pacientes con HCC sigue siendo incierto. Las directrices de la National Comprehensive Cancer Network no avalan el uso de PET para la estadificación inicial o re-estadificación en el momento de una sospecha de recurrencia del HCC [51].

Por lo tanto, como ya se ha mencionado previamente, el HCC presenta un patrón dinámico específico, es posible establecer un diagnóstico no invasivo de un HCC >1cm si se evidencia hipervascularización en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa portal y/o de equilibrio. El uso de ácido gadodámico aún se encuentra pendiente de validación. En los casos en los que la imagen no cumpla las características o el nódulo no capte contraste es necesario completar el diagnóstico mediante una biopsia de la lesión. Sin embargo, en lesiones <1cm dada la baja posibilidad de naturaleza maligna y la dificultad para su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante Ecografía cada 3-4 meses con la posibilidad de detectar un posible crecimiento y así poder establecer un diagnóstico. Estos criterios diagnósticos han sido validados externamente en Europa, EE.UU. y Asia y solo son aplicables en pacientes con hepatopatía crónica [95].

1.4.1.3. Biopsia hepática

Como se ha mencionado el desarrollo de las pruebas de imagen no hace necesario en todos los casos una biopsia para el diagnóstico del tumor, usándose las técnicas histológicas normalmente cuando existe discordancia entre ellas, duda diagnóstica o cuando no corresponden con niveles de AFP. Las biopsias con aguja gruesa son más útiles que la biopsia con aguja fina debido a la mayor cantidad de tejido obtenido y la capacidad de obtener parénquima hepático no afectado [52]. Las cuatro formas de obtener tejido hepático para su estudio anatomopatológico son: biopsia percutánea, biopsia transyugular, biopsia laparoscópica y punción aspiración con aguja fina.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía o por TAC, ha demostrado ser una técnica segura y eficaz en el diagnóstico de lesiones focales hepáticas en los casos en que el estudio de imagen no sea diagnóstico. Esta técnica en manos de radiólogos con experiencia ha demostrado presentar escasas complicaciones y una alta rentabilidad diagnóstica. Sin embargo, aunque de forma muy esporádica, algunos autores han comunicado la implantación y proliferación de células neoplásicas en el trayecto de la punción de lesiones tumorales malignas.

La biopsia hepática no solo sirve para el diagnóstico, también diferencia desde el punto de vista histológico el carcinoma hepatocelular que varía desde bien diferenciado (con hepatocitos individuales que aparece casi idéntica a los hepatocitos normales) a las lesiones pobremente diferenciadas, consistentes en grandes células multinucleadas gigantes del tumor anaplásico. Es común la necrosis central de tumores grandes. Los grados histológicos se clasifican según la escala de Edmonson [53].

1.4.2. Estudio de la reserva funcional hepática

La mortalidad operatoria para el HCC se relaciona con la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, siendo dos veces mayor en cirróticos que en pacientes no cirróticos (5 frente a 10%, respectivamente). Con la selección adecuada de los pacientes, la mortalidad operatoria, incluso en pacientes cirróticos, debe ser baja [54]. Sin embargo, sólo alrededor del 5 al 15 % de los pacientes con HCC tendrán reserva hepática adecuada para someterse a una resección. Como regla general, los pacientes con complicaciones como hemorragia, ascitis, hipertensión portal o marcada cirrosis tienden a tener reserva hepática insuficiente para soportar una hepatectomía parcial.

En los pacientes con cirrosis, la resección quirúrgica se debe llevar a cabo de forma más segura en los pacientes con Child-Pugh clase A de la enfermedad que tienen un nivel de bilirrubina normal y la función hepática bien preservada. Sin embargo, incluso los pacientes Child-Pugh clase A pueden desarrollar descompensación hepática rápida después de la cirugía debido a la reserva hepática funcional limitada, por lo que es importante la volumetría hepática y considerar la embolización de la vena Porta si es necesaria. En un estudio de 29 pacientes con HCC sometidos a resección, 11 (38%) desarrollaron insuficiencia hepática que fue resuelto tres meses después de la operación [55]. A pesar de ser útil, la clasificación de Child-Pugh y otras herramientas para la evaluación de la enfermedad hepática subyacente, otros scores como el MELD, no son adecuadas para la selección de pacientes con reserva hepática suficiente para la resección.

El volumen y la función del hígado remanente residual pueden determinarse usando volumetría hepática, que puede realizarse antes y después de la embolización de la vena portal, y que se puede utilizar en pacientes seleccionados para modular el volumen del hígado remanente antes de la resección hepática [56]. Muchos grupos (especialmente en Asia) utilizan la metabolización de verde de indocianina (ICG-15) en 15 minutos como criterio decisivo para la selección del tipo de resección. En los últimos años la tendencia está evolucionando hacia estudios mixtos que aúnen pruebas funcionales con la imagen del TAC. Por ejemplo, el uso de una evaluación combinada volumétrica-funcional usando gammagrafía con Tecnecio puede llegar a ser más precisa que la volumetría sola para evaluar el riesgo de insuficiencia hepática y mortalidad después de una resección hepática mayor [133]. La resección se considera segura cuando el hígado remanente supone un 40% del hígado total en paciente cirrótico, 30% en pacientes con esteatosis o fibrosis marcada sin cirrosis y 20% en aquellos con función hepática normal [135].

Es clave entender el concepto de reserva funcional hepática, la supervivencia tras la cirugía no solo depende de la biología del tumor resecado, sino también de la funcionalidad del remanente hepático y de la hipertensión portal. Bruix et al y Boleslawski et al han demostrado que el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) actúa como factor de riesgo independiente para la descompensación hepática postoperatoria y mortalidad en los 90 días postoperatorios de pacientes cirróticos con estadio BCLC 0/A sometidos a resección hepática [55, 134]. Por lo tanto, la evaluación de la HVPG se considera un paso clave en la evaluación preoperatoria de pacientes con cirrosis compensada que vayan a ser sometidos a hepatectomía. Sin embargo, no se usa de manera rutinaria en la mayoría de los centros, ya que es un procedimiento invasivo. Ha surgido del mismo modo la valoración de la rigidez hepática medida por elastografía transitoria, es una prueba no invasiva para evaluar los resultados de fibrosis hepática, HVPG y predicción posthepatectomía.

La hepatectomía mayor se puede realizar de forma segura en el contexto de una buena selección de pacientes y una mejoría en el manejo perioperatorio. En este contexto existen estrategias preoperatorias para aumentar el volumen del futuro remanente hepático y para reducir la insuficiencia hepática poshepatectomía como la embolización preoperatoria de la vena porta

(PVE) o ligadura (PVL), quimioembolización transarterial (TACE) y PVE (TACE + PVE), resección hepática asociada y ligadura de la vena porta para hepatectomía por etapas (ALPPS) y radioembolización (RFA) con itrio preoperatorio 90 (90Y) son las estrategias actuales. La quimioembolización transarterial secuencial y la embolización portal se diseñaron para evitar la progresión del tumor mientras se espera la hipertrofia para una cirugía más segura. Por otro lado, el procedimiento ALPPS fue diseñado para pacientes con un remanente hepático estimado muy pequeño o fallo de PVE. Se ha considerado la RFA para lograr una disminución del tamaño de HCC y una mejor resecabilidad al provocar la reducción del tumor, la atrofia del hígado embolizado y la hipertrofia compensatoria del hígado no embolizado.

Los inconvenientes de estas estrategias de modulación del volumen hepático son la morbilidad y la mortalidad relacionadas, principalmente en pacientes con hepatopatía crónica, además de posponer la resección definitiva y aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad. Hayashi et al. [136] demostró que el crecimiento de HCC en pacientes sometidos a PVE puede incluso duplicarse con respecto a pacientes sin embolización preoperatoria. Teniendo en cuenta que el suministro de sangre tumoral es principalmente arterial, la obliteración de la rama de la vena porta puede inducir un aumento compensatorio en el flujo arterial hepático que conduce al crecimiento del tumor. Debido a la falta de ensayos prospectivos y metanálisis sobre las estrategias preoperatorias para el HCC existen numerosas opciones sin superioridad clara de ninguna de ellas, algunas publicaciones señalan que el TACE + PVE es tan seguro como PVL / PVE proporcionando una mayor supervivencia general. El ALPPS parece asociarse con un mayor riesgo de fallo hepático postrasplante, mayores complicaciones y mortalidad. La radioembolización parece presentar una tasa de resección y una supervivencia global similares a las de TACE + PVE con una tasa más alta de complicaciones mayores [135].

1.5. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN CON FINALIDAD PRONÓSTICA

Han sido propuestos un buen número de sistemas para predecir el pronóstico del carcinoma hepatocelular (HCC), ninguno de los cuales ha sido adoptado universalmente. La mayoría de ellos tienen en común la incorporación de estas variables que han sido reconocidas como importantes determinantes de la supervivencia: la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, el tamaño del tumor, la extensión del tumor en las estructuras adyacentes, y la presencia de metástasis, algunos (por ejemplo, el sistemas de estadificación pronóstica franceses y de Hong Kong) también incorporan el estado funcional. Los cuatro sistemas más utilizados son el tumor-node-metástasis (TNM) [57], sistemas de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) [62],

el Okuda [59] y el Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score [60]. Existe un nuevo sistema -la ALBI (albúmina-bilirrubina)- que está validado de forma independiente, puede permitir una evaluación más objetiva de la gravedad de la disfunción hepática en pacientes con HCC en diferentes fase de tratamiento.

TNM - El American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system fue revisado en 2010 [57]. Al igual que la clasificación de 2002, el sistema reconoce los predictores más importantes de pronóstico: el número de tumores, y la presencia y el grado de invasión vascular en el tumor. Sin embargo, en comparación con el sistema de estadificación de 2002, hay algunos cambios de reclasificación:

- La estadificación del cáncer de hígado sólo incluye HCC.
- La categoría T3 se divide en dos subgrupos para reflejar la diferencia en el pronóstico de los pacientes con tumores múltiples, se diferencia según si ninguna de las cuales son > 5 cm (T3a, fase III A) frente a los tumores de cualquier tamaño sin afección de rama portal o hepática (T3b, fase III B).
- Un T4 inicial (invasión directa de un órgano adyacente distinto de la vesícula biliar o con perforación del peritoneo visceral) constituye la enfermedad en estadio IIIC.
- Los ganglios linfáticos frénicos inferiores ya no se clasifican como un sitio de metástasis a distancia (IVB), sino como la implicación de ganglios linfáticos regionales (N +, estadio IVA).

Las tasas de supervivencia a cinco años, con base en el sistema de estadificación TNM son los siguientes [58]:

Tabla 1. Tasas de supervivencia a cinco años según estadio TNM

Estadio TNM	
Etapa I	55%
Etapa II	37%
Etapa III	16%

El valor pronóstico del sistema de estadificación del AJCC ha sido validado en una gran cohorte de pacientes sometidos a trasplante hepático demostrando ser el sistema más preciso para estratificar la supervivencia postrasplante. Por ello el sistema AJCC es el único que está validado en pacientes tratados con resección hepática o trasplante.

El sistema Okuda - En contraste con la clasificación TNM, el sistema de puntuación de pronóstico propuesto por Okuda incluye el tamaño del tumor y tres medidas de la gravedad de la

cirrosis (la cantidad de ascitis y la albúmina de suero y los niveles de bilirrubina) [59]. En estudios publicados, la supervivencia oscila alrededor de los 8,3, 2,0 y 0,7 meses para los pacientes tratados con Okuda en etapas I, II, y III, respectivamente. El sistema Okuda no estratifica a los pacientes por la invasión vascular o la presencia o ausencia de metástasis nodales, se trata de un sistema de puntuación puramente clínica.

El CLIP score- La puntuación CLIP es el sistema de puntuación de pronóstico más recientemente desarrollado para el HCC. Combina características relacionados con el tumor (la morfología del tumor macroscópico, niveles de alfa-fetoproteína (AFP), y la presencia o ausencia de trombosis de la vena portal) con un índice de gravedad de la cirrosis para determinar una puntuación de pronóstico que va de 0 a 6. Varios estudios realizados en diversas regiones geográficas han sugerido que el CLIP vaticina mejores resultados en la predicción de la supervivencia en comparación con las versiones anteriores de la TNM, Okuda o sistemas de Child-Pugh [60], en particular entre los pacientes sometidos a terapia no quirúrgica (por ejemplo, quimioembolización transarterial, TACE).

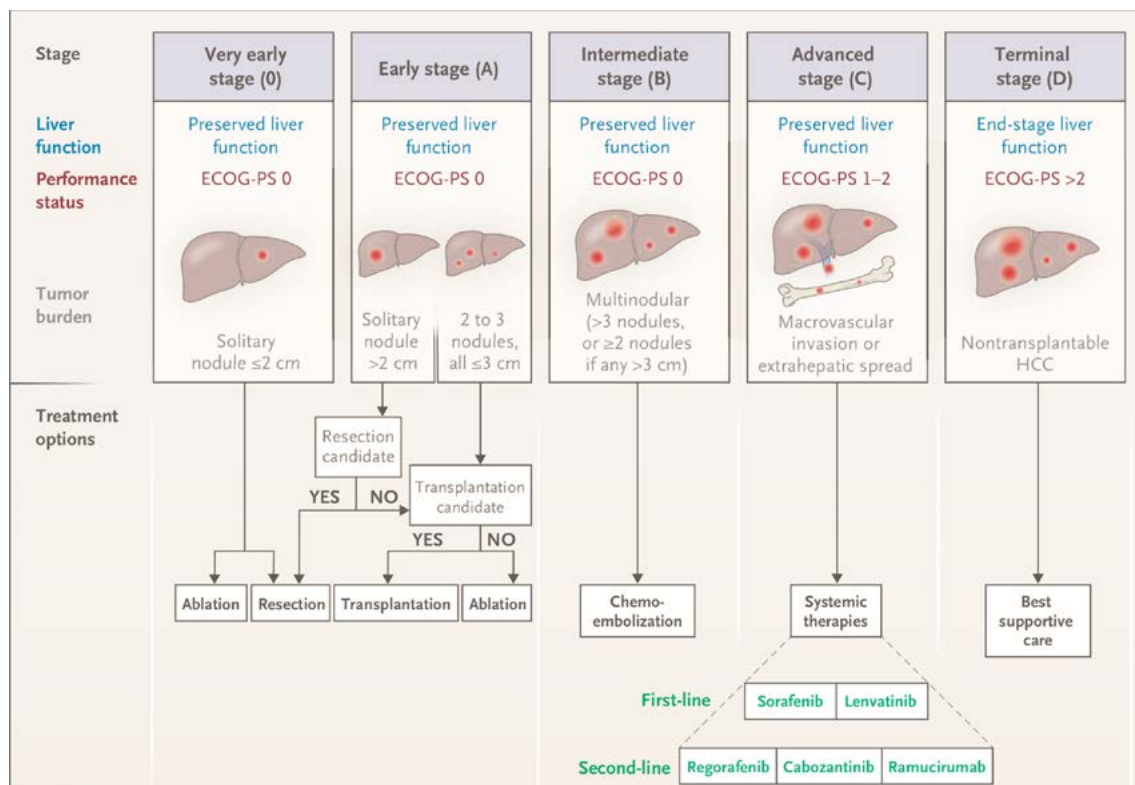
En un estudio de validación los autores compararon la capacidad discriminatoria del puntaje del Programa Italiano de Cáncer de Hígado (CLIP) con los de los sistemas de estadificación Okuda y TNM y la clasificación Child-Pugh en un grupo de pacientes cirróticos con CHC, diagnosticados y seguidos por su unidad. La escala CLIP fue capaz de predecir la supervivencia mejor que el sistema de estadificación Okuda o TNM, el estudio compara las Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia y análisis de regresión de Cox, con una tasa de supervivencia media de 31, 27, 13, 8, 2 y 2 meses en pacientes con CLIP Etapas 0, I, II, III, IV y V-VI, respectivamente [61]. También se ha propuesto una versión modificada de la puntuación (que incorpora el modelo de puntuación de la etapa final de la enfermedad hepática [MELD]). Algunos grupos están investigando si el pronóstico con el marcador CLIP se puede mejorar mediante la adición de factores serológicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor I de crecimiento (IGF-1) [137].

La clasificación de Barcelona - La clasificación en estadios BCLC comprende cinco estadios (0,A,B,C,D) que se basan en el número y tamaño de las lesiones, función hepática, performan status del paciente según ECOG, invasión vascular y afectación extrahepática[31,62]. A pesar de que en al menos dos estudios comparativos superó a otros modelos de pronóstico (incluyendo el sistema de estadificación TNM de la AJCC) en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, varias series más grandes muestran que otros sistemas de puntuación de pronóstico superan a Barcelona, e incluso existen estudios que muestran que el tratamiento fuera de las directrices de la BCLC afecta a los resultados y que su utilidad es limitada en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico o intervencionista. Este algoritmo está avalado por las guías de práctica clínica y es el punto de referencia aceptado para el diseño de ensayos clínicos en HCC [33].

La carga tumoral se cuantifica de acuerdo con el número y el tamaño de los nódulos, junto con la presencia o ausencia de invasión tumoral macrovascular o propagación extrahepática, evaluada con imágenes transversales. Para la evaluación de la disfunción hepática se usa el grado

tradicional de Child-Turcotte-Pugh. El bienestar general y la capacidad de un paciente para realizar ciertas actividades de la vida diaria sin la ayuda de otros se miden con la escala de calidad de vida de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), una escala de cinco puntos en la que los números más altos reflejan una discapacidad mayor. La estadificación de la BCLC se compone de unas etapas iniciales (0 y A) donde los pacientes son asintomáticos y tienen tumores que son adecuados para las terapias radicales; etapa intermedia (B) pacientes asintomáticos y HCC multinodular; etapa avanzada (C) pacientes tienen tumores sintomáticos, invasión vascular y/o diseminación extrahepática, pero han conservado la función hepática de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh Turcotte. Los pacientes con enfermedad en estadio D tienen tumores en etapa III de Okuda, estado funcional 3 o 4 de la ECOG-PS, o cirrosis descompensada. En la Etapa B y C, compuesta por pacientes que no son buenos candidatos para la resección, se ofrece la posibilidad de tratamiento quimioterápico y tratamiento sistémico o paliativo respectivamente, también pueden ser subsidiarios de nuevos agentes en el marco de las investigaciones o ensayos controlados aleatorios. Los pacientes con tumores en estadio D tienen un muy mal pronóstico y el tratamiento debe orientarse hacia el control de los síntomas (tabla 2).

Tabla 2: Algoritmo diagnóstico y de estadificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)[168].



El marcador ALBI - La importancia de la función hepática subyacente para el pronóstico de HCC, las limitaciones y la falta de validación de sistemas de puntuación tales como la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh) en el marco del HCC, y la falta de un sistema universal pronóstico aceptado llevó un grupo internacional a desarrollar una herramienta sencilla y objetiva para evaluar la función hepática en pacientes con estos tumores [63]. El modelo fue desarrollado

a partir de datos de 1313 pacientes japoneses con diferentes etapas de HCC. En el análisis multivariante la bilirrubina y albúmina surgieron como las únicas variables no relacionadas con el tumor que influyeron en la supervivencia. Estos dos factores se combinaron en el modelo ALBI, con el que comparaban la puntuación de Child-Pugh y reveló tres grupos de pronóstico independientes: ALBI grado I (puntuación $\leq 2,60$), grado II (puntuación $> 2,60$ a $1,39 \leq$), y el grado III ($> -1,39$).

$$\text{Puntaje ALBI} = -0.085 \times (\text{albúmina g / L}) + 0.66 \times \text{lg (TBil } \mu\text{mol / L)}.$$

El grado ALBI ofrece una forma sencilla, basada en la evidencia, el objetivo y el método discriminatorio para la evaluación de la función hepática en pacientes con HCC, disminuye la variación entre observadores (como ocurre con la clasificación de la ascitis y encefalopatía en el sistema de puntuación de Child-Pugh). Su uso está validado de forma independiente para permitir un mejor refinamiento de las estimaciones de pronóstico en pacientes con HCC en una amplia gama de tratamientos, especialmente entre los que tienen una mejor función hepática.

Elección de un sistema de estadificación – Tanto la guía EASL del 2018 como la AASLD recomiendan el uso del BCLC como sistema de estadificación de elección mostrando una evidencia alta y recomendación fuerte. Los sistemas de estadificación para la toma de decisiones clínicas en HCC deben incluir la carga tumoral, la función hepática y la calidad de vida. El sistema de estadificación BCLC se ha validado repetidamente y se recomienda para la predicción pronóstica y la asignación del tratamiento. Los niveles de evidencia para el tratamiento de acuerdo con la fuerza y la magnitud del beneficio se resumen (Fig. 9). La redefinición de los estadios de BCLC (particularmente B y C) por datos clínicos, clases moleculares o biomarcadores debería facilitar aún más la comprensión de los resultados, la asignación al tratamiento y la estratificación de los ensayos.

La guía EASL también concluye que los pacientes deben ser discutidos en equipos multidisciplinarios para discutir y adaptar las opciones de tratamiento individualizado para cada paciente. [64, 65].

1.6. TRASPLANTE HEPÁTICO COMO TRATAMIENTO DEL HCC

Inicialmente el único tratamiento quirúrgico curativo planteado a los pacientes con HCC era la resección parcial. Este tratamiento se asocia a una alta incidencia de recidiva tumoral debido a que la resección parcial elimina el tumor pero sigue persistiendo la enfermedad hepática de base con su potencial de degeneración maligna. Con el objetivo de tratar tanto el tumor como la hepatopatía de base, para disminuir la recidiva y aumentar la supervivencia a largo plazo de estos pacientes, se validó el trasplante hepático como opción de tratamiento.

Sin embargo, la experiencia inicial con el trasplante en pacientes con HCC no reseccable fue decepcionante. Las tasas de mortalidad a los 90 días eran inaceptables, la recurrencia del tumor sucedía en el 80 por ciento de los pacientes, y las tasas de supervivencia a largo plazo estaban muy por debajo de la de los pacientes trasplantados por hepatopatía no maligna [67,68].

La filosofía del trasplante para el HCC evolucionó con el hallazgo de que, en los explantes de algunos hígados trasplantados por otras indicaciones en los que se encontró HCC no, afectó negativamente a su supervivencia en comparación con los pacientes cuyos hígados no contenía un tumor maligno [69]. Además, un número creciente de estudios retrospectivos sugirió que el trasplante de hígado fue tan eficaz o más que las terapias alternativas en subgrupos cuidadosamente seleccionados de pacientes.

1.6.1. Indicaciones de trasplante

En España la diferencia entre candidatos a TH y de donantes ha evolucionado exponencialmente en los últimos años, de una relación 4/1 a finales de los 90 ha subido un 37% alcanzando una tasa de donación de 48 donantes por millón de habitantes. Por su parte, la tasa de trasplantes se eleva a 114 por millón de población, la más alta del mundo, y se han registrado máximos históricos en riñón y pulmón. Además, 10 comunidades superan los 50 donantes p.m.p., de las que 7 sobrepasan los 60 y dos registran una tasa superior a 80: Cantabria (86,2) y La Rioja (80,6).

A pesar de estas cifras excepcionales, la necesidad de trasplante hepático para algunas patologías se mantiene elevada provocando una diferencia entre disponibilidad de órganos y necesidad de los mismos. El efecto de esta diferencia supone un claro incremento del tiempo en lista de espera y por lo tanto, un empeoramiento de la enfermedad de base y de sus consecuencias en el resto del organismo (66). Por ello, uno de los objetivos primordiales en el proceso de TH, es en primer lugar llevar a cabo una correcta selección de los receptores, quedando definidas por las indicaciones y contraindicaciones, y en segundo lugar estimar el momento idóneo para el TH dentro de la evolución natural de la enfermedad.

Tanto las indicaciones como las contraindicación al TH son procesos dinámicos sujetos a la evolución de los tratamientos médicos, avances en la técnica quirúrgica, investigación de los procesos etiopatológicos, etc. Esto causa que las indicaciones y contraindicaciones de TH puedan cambiar entre diferentes centros, quedando reflejada la experiencia personal y el interés investigador de cada programa [138].

- Fallo hepático agudo: La insuficiencia hepática aguda se define por el desarrollo de lesión hepática aguda grave con encefalopatía y función hepática alterada (INR de ≥ 1.5) en un paciente sin cirrosis o enfermedad hepática preexistente. Existen numerosas causas,

siendo las más frecuentes en adultos las hepatitis virales y las inducidas por fármacos. Esta situación tiene la máxima prioridad para trasplante a nivel nacional, ya que, en ausencia del mismo si no se recupera la función hepática las consecuencias serán fatales.

- **Cirrosis:** La cirrosis asociada a hipertensión portal o manifestaciones de la insuficiencia hepática descompensada como hemorragia varicosa, ascitis o encefalopatía hepática. El desarrollo de síndrome hepatorenal es un marcador ominoso y requiere evaluación urgente de trasplante. La evaluación del trasplante generalmente se inicia una vez que un paciente tiene una puntuación MELD > 10. Esto permite que el caso sea estudiado por el equipo de trasplante antes del desarrollo de la enfermedad hepática terminal y asegura un tiempo adecuado para que el paciente complete la evaluación previa al mismo siendo habitual que se intervenga con un MELD < 15. Existen unos puntos de excepción para esta graduación, se han desarrollado debido a patologías que provocan un deterioro en la salud del paciente sin que ello implique una elevación en la puntuación MELD. Estos puntos incluyen el Carcinoma hepatocelular, Síndrome hepatopulmonar, Hipertensión portopulmonar, Polineuropatía amiloide familiar, Hiperoxaluria primaria, Fibrosis quística y algunos casos de Colangiocarcinoma hiliar [138].
- **Neoplasias hepáticas:** los pacientes con algunas neoplasias hepáticas primarias pueden ser candidatos para trasplante hepático, siempre que las neoplasias cumplan con criterios específicos como es el caso del Hemangioendotelioma epitelioides, adenomas hepáticos o el HCC (detallado en otro apartado). Además, puede plantearse el papel del trasplante de hígado en pacientes con tumores neuroendocrinos que han hecho metástasis en el hígado aunque la experiencia es limitada [139].
- **Trastornos metabólicos:** varias afecciones metabólicas basadas en el hígado con manifestaciones sistémicas pueden tratarse con trasplante de hígado. Las más frecuentes son la Polineuropatía amiloide familiar, Hiperoxaluria primaria, Fibrosis quística, Síndrome de Wilson, Hemocromatosis y Tirosinemia. Una patología que está cobrando peso dentro de las indicaciones de TH es la EHNA, es una causa con prevalencia en aumento de HCC en hígado no cirrótico.

Clásicamente se han utilizado como indicadores de gravedad de la enfermedad aquellas manifestaciones clínicas que ponen en peligro inminente y a corto plazo la vida del paciente (peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, ascitis refractaria a diuréticos, coagulopatía, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, colangitis recurrente, sangrado por varices esofágicas, síndrome hepatorenal...). También disponemos de los denominados indicadores de calidad de vida, que aunque son incapacitantes, no ponen en peligro inmediato la vida del paciente (fatiga incapacitante, prurito severo, afectación ósea...). Estos indicadores van cobrando cada día más importancia en la selección de receptores.

1.6.2 Trasplante hepático y Hepatocarcinoma

Los datos del Registro Español de trasplante hepático (RETH) en su informe del 2018 refiere que un 27,8% de los trasplantes que se realizan actualmente en territorio nacional tienen como enfermedad de base el HCC siendo la segunda indicación de TH (figura 3) [94]. Además de este análisis de enfermedades base en el momento actual, el RETH hace un repaso a la evolución de las mismas en los registros disponibles de donde se desprende la creciente importancia de este tratamiento para el cáncer hepático (figura 4).

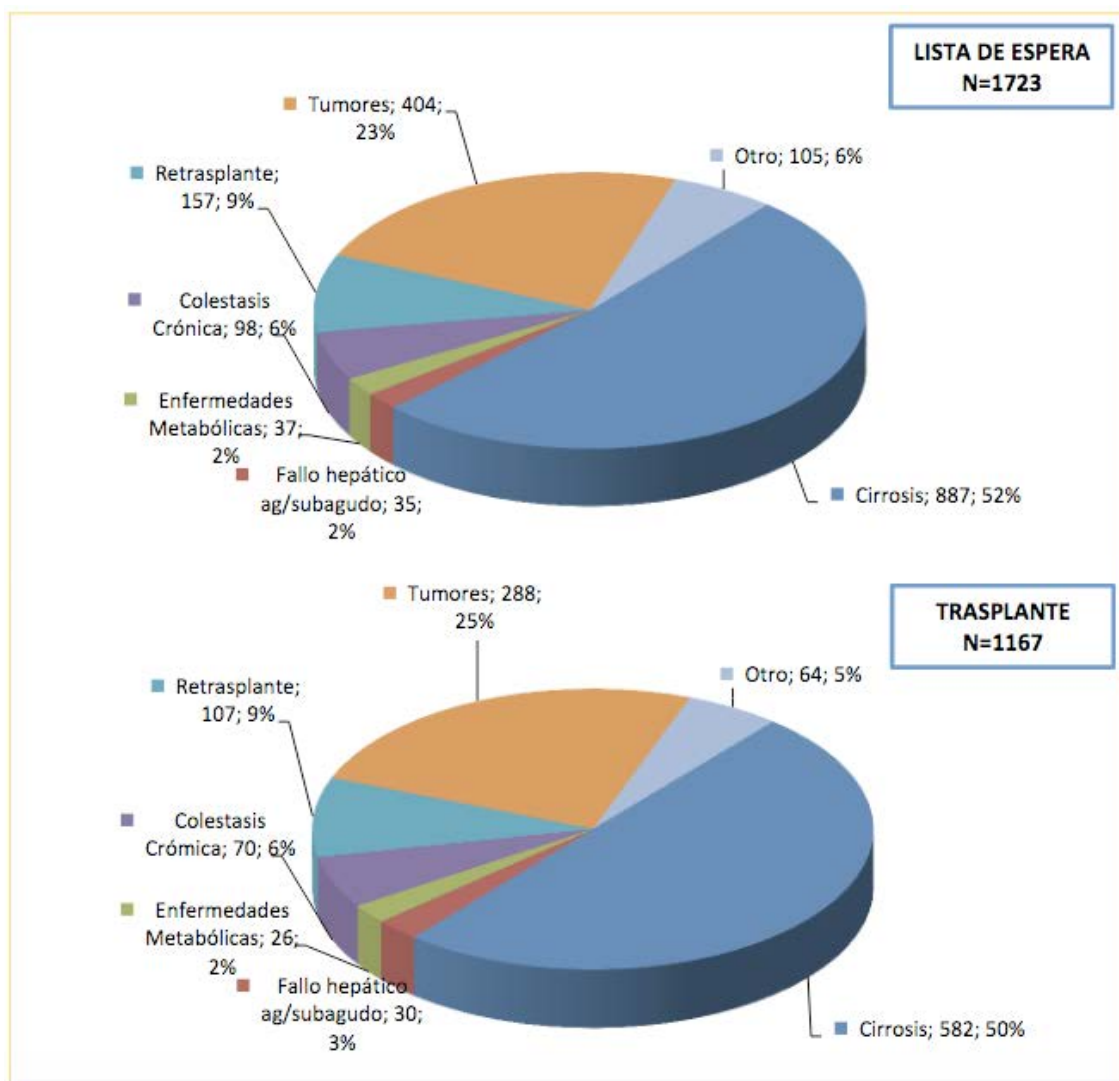


Figura 3- Diagnósticos de los pacientes adultos (≥ 16 años) en lista de espera y trasplante hepático. España 2018.[94]

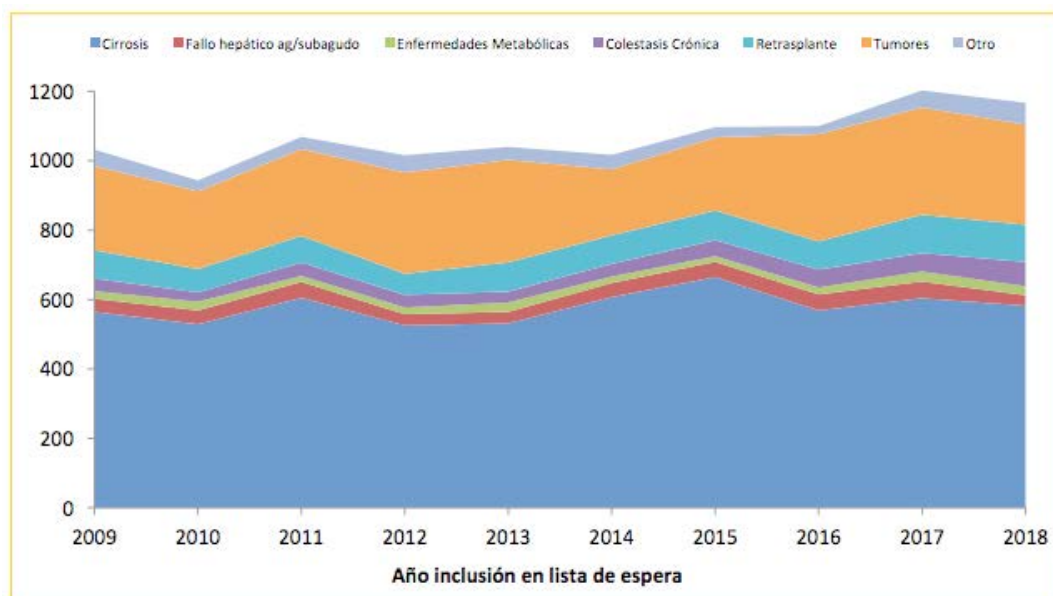


Figura 4- Evolución de las indicaciones de trasplante hepático de los pacientes adultos trasplantados. España 2009-2018.

Para los pacientes con HCC localizado que no son candidatos a la cirugía resectiva, el TH podría ser una estrategia apropiada. Son candidatos al mismo los pacientes con una lesión única ≤ 5 cm, o hasta tres lesiones diferentes siempre que ninguna sea de más de 3 cm sin evidencia de invasión vascular y sin metástasis a distancia nodales o extrahepáticas. Cuando se aplican estrictamente estos criterios, se pueden lograr tasas de supervivencia a cinco años del 75 por ciento o más. La supervivencia global en estos pacientes cuidadosamente seleccionados que reciben un TH es similar o ligeramente peor que la supervivencia de los pacientes sometidos a TH por otras causas. Estos criterios se han conocido como los criterios de Milán y se han aplicado ampliamente en todo el mundo en la selección de pacientes con HCC para el trasplante de hígado [70]. Ha surgido un considerable interés y numerosas publicaciones sobre la expansión de estos criterios de trasplante en centros altamente especializados, aunque tales criterios expandidos siguen siendo puramente de objeto de investigación y no se ha generalizado su uso.

Hay varios criterios ampliados para HCC más allá de los criterios de Milán. Uno de los más populares y más conocidos es el criterio de la Universidad de California, San Francisco (UCSF) [141]. Además Mazzaferro et al. propusieron los "up to 7" en 2009 [142]. Marsh et al. revelaron que la invasión vascular, el tamaño tumoral, la distribución lobular y el estado de los ganglios linfáticos fueron predictores independientes de supervivencia libre de tumor, y estos factores afectan el pronóstico de los receptores de TH con HCC sin valorar el número de tumores. Sin embargo, la metástasis a los ganglios linfáticos y la invasión vascular tumoral son difíciles de diagnosticar antes de la cirugía. Por lo tanto, este sistema modificado de estadificación de metástasis de ganglios tumorales, conocido como criterio de Pittsburg, se ha utilizado menos debido a esta limitación [143].

Los cirujanos de la Universidad de California propusieron criterios ampliados (que incluían tumor solitario ≤ 6.5 cm o ≤ 3 nódulos con la lesión más grande ≤ 4.5 cm y un diámetro total del tumor ≤ 8 cm) para el listado de pacientes. Los criterios originales de UCSF se desarrollaron en base a análisis histopatológicos de explantes; posteriormente, estos criterios se validan con el uso de imágenes pre-TH. Las tasas de supervivencia a cinco años de pacientes dentro de los criterios de Milán versus UCSF fueron comparables (79% frente a 64%) convirtiéndose estos en la alternativa más consolidada [141].

También se han publicado los criterios de la Clínica Universitaria de Navarra (una sola lesión ≤ 6 cm o 2-3 lesiones ≤ 5 cm cada uno) por Herrero et al. revelando que como criterio expandido tuvieron buenos resultados después de TH, la supervivencia global a 5 años y las tasas de supervivencia libre de recurrencia fueron del 79% y 70% [144].

Haberal et al. sugirieron otro sistema de estadificación altamente expandido (sin invasión de la estructura vascular principal y sin evidencia de enfermedad extrahepática), independiente del tamaño del tumor y el número de nódulos tumorales [145]. En este sistema basado en el análisis de centros, se valora la tasa de supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes después de TH para HCC fueron del 50,3% y 43,1% frente a las tasas de 78,4% y 72,6% dentro de los criterios de Milán. Como se esperaba, los resultados fueron significativamente mejores en el grupo de criterios de Milán [146]. Sin embargo, estos datos son especialmente relevantes para la valoración de la supervivencia de pacientes trasplantados hepáticos que exceden los criterios de Milán [145,146]. Sugawara et al. sugirieron una regla de selección (llamada la regla de "5 to 5") para candidatos potenciales con HCC para TH de donantes vivos. Los criterios para la regla de "5 to 5" incluyeron tener 5 nódulos con un diámetro máximo de 5 cm [147].

El sistema de estadificación "up to 7" (la suma del número y tamaño del tumor del tumor más grande no más de 7cm), propuesto por Mazzaferro y sus asociados, se obtuvo a partir de análisis de 1556 pacientes sometidos TH de donante fallecido o de donante vivo (121 pacientes) para HCC de 36 centros de trasplante [142]. Los pacientes sin invasión microvascular en los criterios "up to 7" lograron una supervivencia global a los 5 años del 71,2%, que es comparable a los criterios de Milán. La dificultad de este sistema es la imposibilidad de verificar la invasión microvascular antes de TH.

Otros criterios menos extendidos como los de Toronto se aplican a pacientes con enfermedad más allá de los criterios de Milán donde el binomio número-tamaño pierde importancia en pos del grado de diferenciación tumoral que hace precisa la biopsia hepática [148]. En el Reino Unido revisaron en 2009 los criterios de selección para permitir la expansión más allá de Milán para incluir hasta cinco tumores, todos ≤ 3 cm, o un solo tumor > 5 cm y ≤ 7 cm. Concluyen no hallar diferencia en cuanto a progresión tumoral (aumento de volumen de menos el 20%), diseminación extrahepática ni formación de nódulos nuevos durante un período de seis meses [149]. Francia ha desarrollado un modelo que incorpora niveles de AFP, el diámetro tumoral y el

número total de nódulos. En este modelo, se identificó una puntuación de corte como predictiva de tasas de recurrencia más altas (50,6% frente a 8,8%) y una supervivencia más baja (47,5% frente a 67,8%) a partir de las cuales recomiendan terapias de Downstaging [150]. En Asia por ejemplo los criterios de Hong Kong utilizan un número y tamaño de tumor similar a los criterios de UCSF [151]. En Hangzhou, un diámetro total del tumor de ≤ 8 cm se combina con el grado histopatológico y los niveles de AFP [152]. Similar a los criterios de Milán, los criterios de Corea del Sur se basan principalmente en el número y diámetro del tumor [153]. Estas características se comparten con los criterios de Kioto que incorporan el uso de niveles PIVKA-II [154].

1.6.3. Supervivencia relativa de los pacientes trasplantados

La supervivencia general de los pacientes trasplantados por HCC en comparación con el trasplante por otras razones es similar o sólo ligeramente peor que la supervivencia de los pacientes sometidos a TH por causas no malignas [66].

El análisis de datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) proporciona la información comparativa más importante sobre los resultados en pacientes sometidos a TH para HCC en comparación con la enfermedad no maligna. En uno de los informes de UNOS que se centró en 34.324 trasplantes de hígado realizados entre 1987 y 2001, 985 de ellos se llevaron a cabo en el contexto de HCC [67]. Cuando se compararon tres períodos de tiempo diferentes (1987 a 1991, 1992 a 1995 y 1996 a 2001), las tasas de supervivencia a cinco años de los pacientes sometidos a TH para HCC aumentaron significativamente a lo largo de los años (25 frente a 47 y 61 por ciento, respectivamente). En contraste, la tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes de control que se sometieron a TH por razones no malignas fue del 71 por ciento y no cambió durante el período de estudio. Estos datos sugieren que los mejores resultados con TH para HCC son más probable atribuibles a la mejor selección de los pacientes en lugar de una mejor técnica y cuidados postrasplante. Desde la publicación de esos resultados han surgido nuevos artículos que comparan la supervivencia total y libre de enfermedad de pacientes trasplantados hepáticos por HCC en diferentes medios, algunos de ellos como el grupo de Wong Hoi She et al. refieren una tasa del 85,5% y 84,3% respectivamente a 5 años en pacientes con niveles bajos de AFP [155].

Del mismo modo en España contamos con informes anuales de la RETH, en la memoria del año 2016 analiza y compara la supervivencia de los trasplantes hepáticos en nuestro medio según la indicación del mismo [140]. En un análisis de supervivencia al año, 5 años y 10 años se objetiva la diferencia entre pacientes con enfermedad metabólica (supervivencia del 87,8%, 77,7% y 70,1% respectivamente) o cirrosis (85,9%, 74,2% y 62,3% respectivamente) comparado con una etiología tumoral (supervivencia del 87,3%, 67,8 y 53,6% respectivamente (Figura 5).

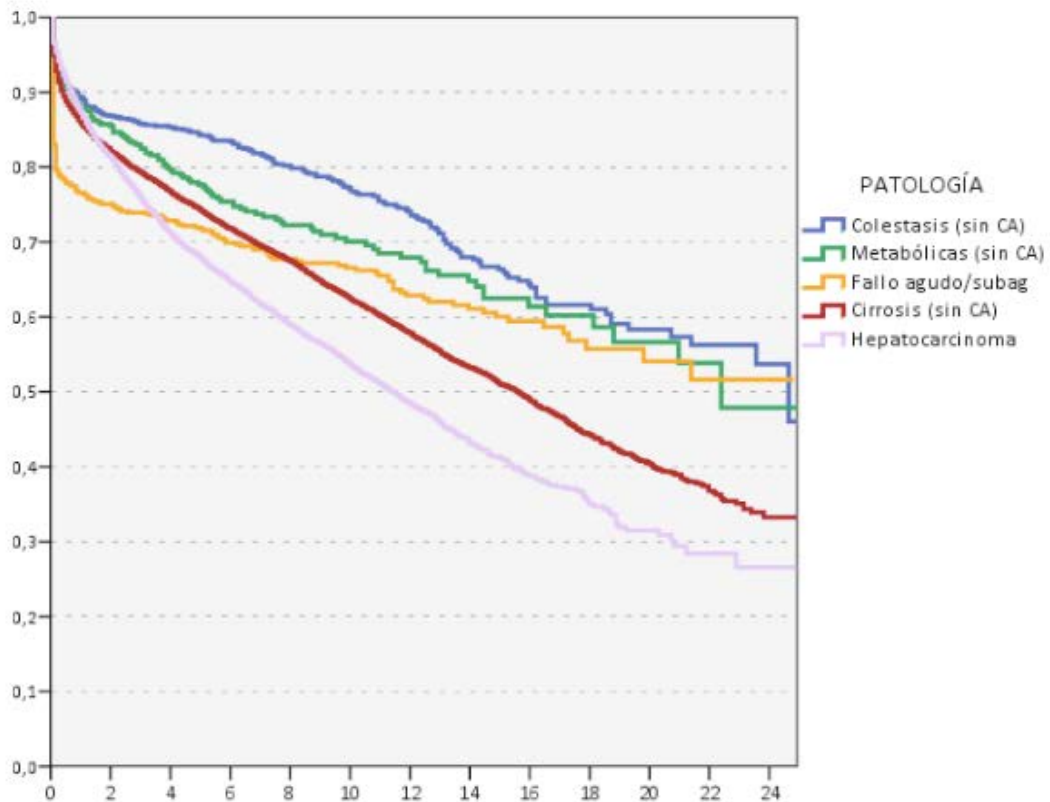


Figura 5. Supervivencia en España de pacientes trasplantados hepáticos según la indicación del mismo. RETH 2016 [140].

No hay grandes ensayos aleatorios que hayan comparado directamente el TH con otros tratamientos para el HCC en estadio precoz. Los estudios retrospectivos ajustados según la gravedad de la enfermedad sugieren que la supervivencia después de TH es tan buena o mejor que después de tratamientos alternativos en pacientes cuidadosamente seleccionados [68]. Para los pacientes con HCC resecable y reserva hepática adecuada, la resección sigue siendo el estándar con el que se deben comparar los métodos de tratamiento alternativos.

La vía de abordaje para la resección hepática presenta uno de los temas más discutidos actualmente, con el desarrollo y la mejora en las técnicas y herramientas laparoscópicas se ha producido una alternativa real en este tipo de pacientes. Wanz et al. publican en el 2019 un metaanálisis que compara las resecciones abiertas versus las laparoscópicas para el tratamiento de estos tumores [156]. Tras analizar un total de 1173 pacientes encuentra diferencias estadísticamente significativas concluyendo que la técnica laparoscópica supone un aumento del tiempo quirúrgico al mismo tiempo que disminuye el sangrado, el tiempo de ingreso hospitalario y la morbilidad postoperatoria. Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad es superior al año para el tratamiento laparoscópico (OR = 1,55, IC del 95%: 1,04 a 2,31, P = 0,03) a pesar de ser comparables a 3 y 5 años.

Otro de los enfoques mínimamente invasivos para tumores es la ablación por radiofrecuencia, a pesar de ser habitualmente una terapia puente que describiremos más adelante también es el tratamiento de elección en tumores únicos < 2cm en pacientes cirróticos según el algoritmo de la BCLC, ha sido estudiada y publicada como tratamiento definitivo alternativo en diferentes grupos [157, 158]. En este estudio se compara la RFA con el tratamiento laparoscópico, tras estudiar 477 pacientes, se estima que la supervivencia es globalmente mayor en los pacientes con tratamiento laparoscópico. Sin embargo se analizan los datos según las características tumorales, en este punto, la RFA presenta una supervivencia libre de enfermedad equiparable con menos morbilidad y estancia hospitalaria en tumores <3cm en tumores no centrales (Segmentos II, III, VI y VII) así como tumores de 3 a 5 cm centrales (Segmento IV, V y VIII). Estas terapias están abriendo nuevas puertas de tratamiento en tumores seleccionados y merecen más estudios.

Las series observacionales sugieren que los resultados a largo plazo después del trasplante son al menos tan buenos y pueden ser superiores a los de la resección en algunos grupos [69]. Según la última publicación de Scientific Registry of Transplant Recipients que analiza los resultados y la evolución del trasplante hepático en EE.UU de forma anual, los resultados analizados del 2018 refieren que la supervivencia del injerto a corto plazo para los receptores con HCC que cumplen criterios fue mayor que para los pacientes sin HCC (90.3% versus 88.1% al año), mientras que la supervivencia del injerto a 5 años fue similar (76.6% versus 76.4%) [181].

1.6.4. Asignación de órganos

La escasez de injertos en la últimas décadas ha hecho necesario el desarrollo de un protocolo de asignación, por el que se da prioridad de los injertos a los pacientes con más puntos al unir el deterioro funcional con los puntos extras comentados previamente para hepatopatías especiales. En los Estados Unidos la asignación de órganos, tanto para adultos y niños, se basa en el MELD score, un modelo estadístico basado en la predicción de supervivencia para pacientes con cirrosis. Se asigna una puntuación más alta a los pacientes que se estima que tienen un peor pronóstico a corto plazo en base a los parámetros de MELD tradicional, cálculo basado en la bilirrubina sérica, creatinina sérica, y el INR. La fórmula es la siguiente:

$$\text{MELD Score} = 9,6 \text{ Ln(Creat)} + 3,8 \text{ Ln(Br)} + 11,2 \text{ Ln(INR)} + 6,4$$

Para los pacientes con carcinoma hepatocelular, los criterios de MELD más tradicionales son de utilidad limitada debido a que los criterios no se han desarrollado para predecir el riesgo de muerte entre los pacientes con enfermedad hepática crónica que también tienen HCC. En comparación con los pacientes que sufren una enfermedad hepática colestásica o hepatitis viral aislada, los que asocian HCC sufren característicamente una disfunción hepática mínima hasta

que en el estado de la enfermedad se encuentra muy avanzado. Las largas demoras en las listas de esperas en este tipo de pacientes a menudo podrían provocar avance de la enfermedad pudiendo ser excluidos del trasplante por progresión de la patología tumoral o de la enfermedad hepática subyacente.

De esta necesidad han nacido grupos que han generado un sistema complementario para la priorización como el desarrollado por la United Network for Organ Sharing (UNOS) [159,160] que proporcionaría a estos pacientes el acceso a un aloinjerto antes de su HCC avance sobrepasando los criterios de Milán (la asignación de una puntuación MELD relativamente alta refleja tanto la tasa de mortalidad estimada a tres meses del 15 % y el riesgo de que el tumor progrese más allá de los criterios de Milán en este tiempo).

En Andalucía se ha desarrollado un modelo con modificaciones puntuales del MELD en función de la etiología de la enfermedad y de la región, se implementó en el año 2002 y se han llevado a cabo diferentes modificaciones al MELD con objeto de evitar desviaciones observadas en los análisis periódicos. Los pacientes con HCC por ejemplo parten de un MELD 15 que aumenta según el tiempo en lista de espera y se denomina punto de excepción al MELD real. El objetivo es mejorar la predicción del riesgo de mortalidad del paciente mientras está en lista de espera o la progresión de la enfermedad que imposibilite el trasplante. Otros equipos de trasplante hepático de distintas comunidades autónomas han implantando dicho modelo y el PAI Trasplante Hepático es un referente en toda España.

A través de los Procesos Asistenciales Integrados (PAI) de Trasplante Hepático se definieron unos criterios de prioridad por los que los cuatro equipos de trasplante hepático de Andalucía se comprometían a adjudicar preferentemente los hígados de los donantes a los pacientes con mayor grado de insuficiencia hepática, según la puntuación MELD, y a aquellos con HCC (pero que cumplieran los criterios de Milán para ser incluidos en lista de espera), independientemente de en qué provincia u hospital se hubiera generado el donante, ni en qué hospital andaluz estuviera radicado el receptor. El principal resultado del modelo de gestión, basado en la gravedad de los receptores, ha sido la disminución de la mortalidad en lista de espera sin empeorar la supervivencia postrasplante, de forma que globalmente se obtienen mejores resultados.

Los PAI significan una importante y moderna estrategia para conseguir una mejora continua de la calidad de los distintos tipos de trasplantes y un significativo aumento del grado de satisfacción de los profesionales y mejora de los resultados en los pacientes. Se ha conseguido que, además de que todos los equipos de trasplante tengan la máxima homogeneidad a la hora de establecer el momento de la indicación del trasplante, se haya desarrollado un "Comité Andaluz Interhospitalario para la evaluación de pacientes de alto riesgo para trasplante hepático" que elimina en gran cuantía la incertidumbre de los profesionales a la hora de incluir o no un paciente con factores de riesgo y de alta complejidad en lista de espera, garantizando la máxima transparencia y seguridad en la toma de difíciles decisiones [161].

1.6.5. Terapia puente

A pesar de la falta de datos de ensayos clínicos controlados, se recomienda la terapia puente para pacientes con HCC que están esperando un hígado y que tienen un tiempo de espera estimado de al menos seis meses. Generalmente se realiza la ablación mediante técnicas percutáneas. La radiofrecuencia (RFA), es de utilidad preferiblemente cuando el tumor tiene 3 cm de tamaño o menos. La RFA así mismo puede ser asistida por laparoscopia o por Ecografía que tiene la ventaja de mayor accesibilidad a determinados segmentos hepáticos incluso, en algunos casos, una estadificación mejorada al poder identificar enfermedad extrahepática oculta en algunos pacientes.

En otros casos se prefieren la quimioembolización o incluso la radioembolización (se usa en el contexto de ensayos clínicos pudiendo estar indicada cuando fracasa la quimioembolización y el tiempo en lista de espera se prevé prolongado), sobre todo si hay dos o tres lesiones, siempre y cuando la función hepática esté lo suficientemente preservada. Otros casos en los que se usan estas terapias es en tumores no accesibles percutáneamente o en pacientes con trastornos graves de la coagulación. La trombosis portal o el grado CHILD C contraindican estas técnicas. El papel de la resección hepática antes del trasplante sigue siendo incierto, y este enfoque requiere validación en estudios más amplios utilizando el análisis por intención de tratar (intention-to-treat analysis) antes de que se adopte ampliamente en la atención clínica.

El papel de la terapia locorregional (LTR) antes del trasplante para los pacientes cuya enfermedad cumple los criterios de Milán y que se espera que tengan poco tiempo en la lista de espera es incierto, no recomendando su uso en este contexto [70].

El papel de las terapias puente de cara al TH en pacientes con HCC ha sufrido un gran auge, especialmente desde las recomendaciones de una Conferencia Internacional de Consenso de 2010 en Zurich sobre el trasplante hepático de HCC, que concluyó que el tratamiento locorregional "puente" puede ser apropiado para pacientes con HCC UNOS T2 y un tiempo de espera probable de más de seis meses [71]. La Guía de Práctica Clínica EASL / EORTC también recomienda la consideración de terapias locorregionales neoadyuvantes si la lista de espera excede de seis meses [72].

La limitada disponibilidad de órganos donantes ha favorecido el desarrollo en la investigación de terapias puente (por ejemplo, ablación por radiofrecuencia, quimioembolización, inyección percutánea de etanol [PEI], radioterapia estereotáctica, radioembolización, resección) en pacientes con cirrosis temprana para prevenir la progresión tumoral. Actuando como un tratamiento temporal que controle la enfermedad hasta la disponibilidad de un órgano donante adecuado [112]. Si bien se ha informado que los abandonos de la lista de espera llegan a alcanzar el 30% durante un año sin TLR neoadyuvante, los centros que usan TLR como puente para trasplantar

informan pocos o ningún caso de abandono de la lista de espera [73, 162, 163]. Su uso es tan importante que ya no se discute su papel para infraestadiar en pacientes que exceden los Criterios de Milán, no existe consenso aún en los criterios de infraestadiaje (en base al número de nódulos y nivel de Alfaproteína). El infraestadiaje debe permanecer durante al menos 6 meses dentro de los criterios de Milán para ser incluido en LE, de esta forma se valora la posible progresión.

Las combinaciones de terapias no resectivas pueden ser igualmente eficaces. A modo de ejemplo, la radiofrecuencia y la ablación por microondas en combinación con la quimioembolización transarterial inducen una necrosis histopatológica equivalente a la cirugía en pacientes con HCC con indicación de trasplante hepático [74].

Detallamos las diferentes opciones de tratamiento usadas como terapias puente:

Quimioembolización - La experiencia con TACE se ha encuentra recogida principalmente de series de casos e informes retrospectivos. Uno de los estudios más representativos, por ejemplo, se centró en 48 pacientes con una lesión menor de 5 cm o tres lesiones menores de 3 cm [75]. Después del tratamiento, ningún paciente fue retirado de la lista de trasplantes debido a la progresión tumoral mostrando un gran éxito como terapia puente. Además, las tasas de supervivencia a cinco años después del TH fueron del 93 por ciento, a pesar de un tiempo de espera promedio de 178 días.

La TACE también se ha utilizado en estudios para determinar su utilidad en paciente con HCC más avanzado para disminuir su tamaño total hasta alcanzar criterios de Milán (Downstaging) siendo los resultados publicados variables, probablemente en parte debido a las diferencias en los criterios de inclusión lo que hace preciso estudios con más potencia estadística.

Radioembolización - Aunque hay menos datos que con TACE, se ha demostrado que la radioembolización utilizando las microesferas marcadas con itrio 90 (90Y) limita la progresión de la enfermedad, lo que puede permitir a los pacientes más tiempo para esperar el injerto [76].

Radioterapia estereotáctica - La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) permite la administración de altas dosis de radioterapia a los tumores en unas pocas sesiones de tratamiento, minimizando al mismo tiempo la exposición de los tejidos normales circundantes a la radiación. El SBRT proporciona una alternativa de tratamiento no invasivo para lesiones hepáticas malignas (incluyendo HCC) cuando no se pueden aplicar las modalidades de tratamiento curativo establecidas. La experiencia con SBRT como puente para el trasplante son aún limitadas, pero alentadoras [77].

Resección inicial - Se ha investigado la resección hepática inicial para pacientes seleccionados con tumores pequeños y función hepática adecuada, seguida de vigilancia estrecha y TH subsiguiente (secundaria). La factibilidad de esta estrategia se demostró en una serie prospectiva de 473 pacientes con cirrosis grado A Child-Pugh que se sometieron a una resección de un HCC \leq 5 cm solitario o de dos a tres tumores, todos \leq 3 cm [78]. La publicación presenta una

mediana de seguimiento de 48 meses, 67 pacientes recidivaron y 373 (79 por ciento) fueron considerados elegibles para la recuperación de la TH.

Estos y otros datos sugieren que para los pacientes con función hepática relativamente conservada, la resección hepática inicial es una estrategia razonable ya que permite a la mayoría conservar la opción de ser incluido en lista de espera de TH si posteriormente recidiva, tiene criterios de mal pronóstico o si la función hepática se deteriora. Parece que no hay aumento de la morbilidad o deterioro de la supervivencia a largo plazo después de un posterior TH.

PEI, RFA y ablación de microondas – Ya han sido comentadas como terapias para aumentar la reserva funcional hepática e incluso como tratamiento definitivo en determinadas circunstancias. Sin embargo la inyección percutánea de etanol (PEI), la ablación por radiofrecuencia (RFA) y la ablación por microondas también se han estudiado como un “puente” para el trasplante en pacientes con HCC.

- La seguridad de la PEI pretrasplante se demostró en un estudio de 34 pacientes con HCC que estaban listos para la TH [79]. Aunque el dolor y la fiebre autolimitada fueron frecuentes, las complicaciones clínicamente significativas fueron poco frecuentes y no hubo evidencia de siembra tumoral del tracto de aguja ni mortalidad relacionada con el procedimiento.
- Pompili et al. incluyeron a 40 pacientes que habían sido sometidos a PEI percutánea, RFA, o ambos antes de la TH [80]. La RFA proporcionó una tasa más alta de necrosis completa en los explantes que la PEI, particularmente si los nódulos eran menores de 3 cm. No hubo casos de recidiva tumoral en la pared abdominal en pacientes tratados con cualquiera de los dos métodos.
- Este hallazgo fue reforzado por un estudio más amplio de 52 pacientes que se sometieron a RFA como una estrategia de puente antes de la TH [81]. Después de un promedio de 13 meses en la lista de espera, sólo 3 de 52 pacientes (5,8 por ciento) habían abandonado debido a la progresión tumoral. Cuarenta y un pacientes fueron trasplantados y las tasas de supervivencia de un año y tres años fueron de 85 y 76 por ciento respectivamente. Ningún paciente desarrolló una recurrencia de su HCC.
- La ablación por microondas también se ha aplicado con éxito como una maniobra de puente antes del trasplante, aunque se dispone de menos datos que con RFA o PEI [82]. La RFA es ampliamente aceptada como terapia de primera línea para HCC precoces debido a un menor riesgo de complicaciones y una supervivencia general equivalente a la cirugía en varios ensayos controlados aleatorios. Históricamente, el tratamiento percutáneo del HCC superficiales (es decir, nódulos ubicados en contigüidad con la cápsula de Glisson, tumores exofíticos o aquellos que se encuentran cerca de estructuras vasculares) se ha considerado de alto riesgo debido a la dificultad para la ablación completa, siembra tumoral, hemorragia y daño a órganos adyacentes. Por lo tanto, una ubicación subcapsular ha sido considerada contraindicación relativa a la RFA.

1.7. FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA E INCIDENCIA DE RECIDIVA

Variables relacionadas con el tumor

Varias variables relacionadas con el tumor se han asociado con el pronóstico tras el trasplante hepático ortotópico para el carcinoma hepatocelular [83]. Los factores pronósticos más importantes en uno o más estudios incluyen el número de nódulos, el tamaño y la localización del tumor (especialmente la distribución de bilobar), estadio de la enfermedad según la modificación del grupo de estudio del tumor hepático americano (ALTSG) de los criterios de estadificación del tumor, ganglios, metástasis (TNM) grado histológico de diferenciación [84], presencia de invasión macrovascular y microvascular [85], nivel absoluto de alfa-fetoproteína sérica (AFP) y diseminación extrahepática. La asociación más consistente es con el tamaño del tumor.

La alfa-fetoproteína sérica (AFP) se ha reconocido cada vez más como un marcador de mal pronóstico después del trasplante de hígado para el carcinoma hepatocelular. Muchos informes publicados, sin embargo, han incluido una gran porcentaje de pacientes con HCC más allá de los criterios de Milán, y los efectos de la incorporación de AFP como un criterio de exclusión para el trasplante siguen sin estar claros. Se han publicado estudios en torno a los niveles de AFP, un nivel de AFP > 1000 ng / ml puede ser un sustituto de la invasión vascular y se puede utilizar para predecir la recurrencia de HCC después del trasplante proponiendo ser incluido dentro de los criterios de Milán [85].

Además del tamaño del tumor mayor de 5 cm y la presencia de invasión vascular, se han publicado registros que indican que un HCC poco diferenciado puede ser una contraindicación para el trasplante. El grado histológico de un tumor hepático debe ser una información importante a tener en cuenta cuando se considera a estos pacientes para un trasplante de hígado [84].

Investigadores de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) desarrollaron un sistema de puntuación pronóstico (Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant [RETREAT]) utilizando datos de 721 pacientes que cumplieron los criterios de Milán y fueron trasplantados por HCC entre 2002 y 2012 en tres centros de trasplante. El modelo fue validado en una cohorte separada de 341 pacientes que también cumplían los criterios de Milán y que fueron trasplantados en un cuarto centro académico durante el mismo período de tiempo [85].

Tres variables se asociaron de forma independiente con la recurrencia de la enfermedad (invasión microvascular, nivel sérico de AFP en el momento del trasplante y la suma del mayor diámetro tumoral en el explante y el número de tumores evidenciados en el explante) fueron decisivas para construir un sistema de puntuación que predijese el riesgo de recurrencia a un año

y a cinco años. La puntuación de RETREAT se creó utilizando estas tres variables, con valores de 0 a 5 altamente predictivos de la recurrencia de HCC. RETREAT fue capaz de estratificar el riesgo de recidiva post-trasplante hepático a cinco años, oscilando entre menos del 3 por ciento con una puntuación de 0 a más del 75 por ciento con un puntaje de 5 o superior [85,86] como se aprecia en la figura 6. Aunque prometedor, este modelo requiere validación independiente.

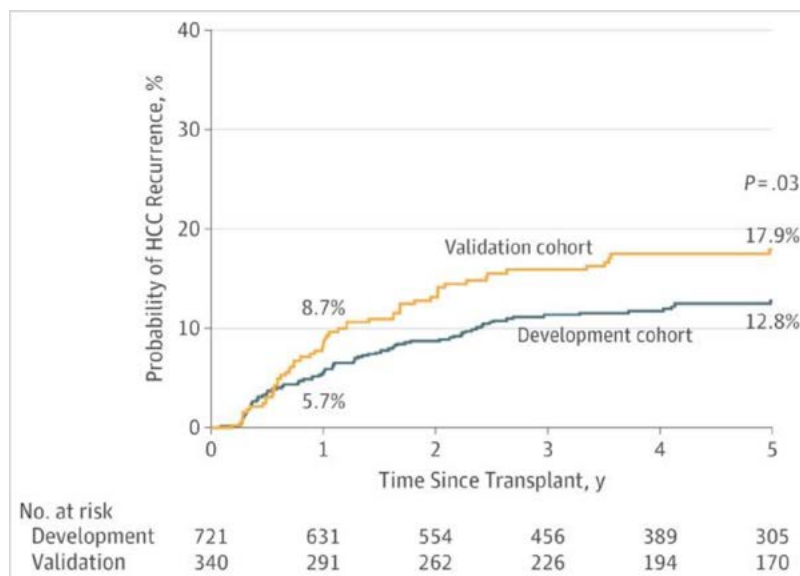


Figura 6: Recurrencia de HCC dentro de los 5 años para receptores de trasplante de hígado en las cohortes de desarrollo y validación [85].

Teniendo en cuenta la fuerza y consistencia de estas asociaciones, los candidatos óptimos para TH parecen ser aquellos que cumplen los criterios de Milán:

- Un solo tumor de 5 cm o menos o hasta tres lesiones, todas de menos de 3 cm.
- Sin compromiso macrovascular.
- Sin propagación extrahepática identificable a los ganglios linfáticos circundantes, pulmones, órganos abdominales o huesos.

Cuando estos criterios se aplican estrictamente, se logran excelentes tasas de supervivencia global de tres a cuatro años (aproximadamente del 75 al 85 por ciento) y aproximadamente del 83 al 92 por ciento de los pacientes no presentan recurrencia [87].

Es importante considerar que estos resultados se lograron en un momento con una disponibilidad mayor de órganos donantes. La mayoría de estos resultados se han basado en el análisis de pacientes tratados mediante un trasplante y no incluyeron a todos los pacientes con HCC incluidos en lista de espera, pero no trasplantados por progresión tumoral. Por lo tanto, el logro de estos resultados depende de un tiempo de espera corto entre el diagnóstico y trasplante.

Otra herramienta (el modelo de recurrencia después del trasplante hepático [MoRAL]) se desarrolló inicialmente utilizando AFP, la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR), y el tamaño del tumor y se encontró que tiene valor pronóstico para la supervivencia después del trasplante hepático en una serie validada, principalmente en los individuos que reciben injertos hepáticos de donante cadáver [88]. Una modificación posterior basada en los niveles séricos de proteína inducida por la PIVKA-II y AFP fue introducida por un grupo diferente para predecir la recidiva tumoral después del trasplante hepático de donante vivo para HCC, más allá de los criterios de Milán.

Estado del receptor

Con respecto a las características del receptor existen publicaciones que demuestran la importancia de la adecuación en el hemograma y bioquímica en el momento del trasplante y primeras semanas de la cirugía. Características como el control de la glucemia, el colesterol total y la relación pretrasplante neutrófilos/linfocitos ha demostrado poseer una relación directa con la recidiva tumoral presentando datos estadísticamente significativos [92]. La incorporación de biomarcadores de pretrasplante de rutina a los criterios de tamaño radiográfico existentes mejora significativamente la capacidad de predecir la recurrencia postrasplante, y debe considerarse en la selección del receptor. Ese artículo propone un nomograma de pronóstico clinicopatológico con marcadores séricos (AFP, NLR y colesterol) además de los criterios radiológicos; que predice con precisión la recurrencia de HCC después del trasplante y puede guiar la frecuencia de la vigilancia postrasplante y la terapia adyuvante.

Enfermedad hepática subyacente

La etiología de la enfermedad hepática subyacente puede ser un criterio de selección para la TH. Los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) precisan trasplante hepático con más frecuencia que los pacientes que presentan solamente infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). Los pacientes con HCC+VHB son más propensos a ser candidatos a la resección basada en una mejor función hepática y características tumorales individuales [89]. Sin embargo se ha demostrado que el binomio HCC+VHC tienden a ser tumores más avanzados al diagnóstico y peor enfermedad hepática subyacente, tienen mayores tasas de recurrencia y tiempos de supervivencia más cortos después de la resección o TH que aquellos con HCC que son VHB positivos o que tienen cirrosis alcohólica como factor de riesgo subyacente.

El estudio original de Mazzaferro [142] que estableció los criterios de Milán se limitó esencialmente a los pacientes con VHC. El hecho de que el VHC sea un predictor independiente de la baja supervivencia ha llevado a reconsiderar la posible "naturaleza restrictiva" de los criterios de Milán para los pacientes sin VHC.

Esta cuestión se abordó en una revisión retrospectiva de 71 pacientes trasplantados para HCC, que se dividieron en aquellos con y sin VHC, así como dentro y fuera de los criterios de Milán

[90]. La supervivencia de los pacientes con HCC que fueron negativos para el VHC pero fuera de los criterios de Milán no fue estadísticamente diferente de la de los pacientes que estaban dentro de los criterios de Milán. Este estudio tuvo las limitaciones de la muestra relativamente pequeña, así como ser retrospectiva.

La cuestión del trasplante para los pacientes con HCC y VHC es controvertida. Sin embargo, el pronóstico con respecto a los pacientes con VHC ha cambiado notablemente dado el uso de nuevos regímenes libres de interferón, que son exitosos incluso en pacientes con infección por VHC con genotipo 1. El éxito de estos tratamientos para la enfermedad de base, esta sin duda alguna mejorando el pronóstico de los pacientes trasplantados por esta y provocando un cambio considerable en su manejo.

Grado y tipo de inmunosupresión- debido a que la inmunosupresión para reducir el riesgo de rechazo del injerto se asocia con un mayor riesgo de recidiva tumoral, se han realizado esfuerzos para reducir las dosis a un mínimo efectivo. El éxito de este enfoque se sugirió en una revisión retrospectiva de 70 pacientes consecutivos sometidos a trasplante para HCC que recibieron inmunosupresión basada en ciclosporina (CSA) [105]. Los niveles séricos de CSA fueron significativamente más altos en aquellos que recurrieron en comparación con aquellos que permanecieron sin tumor (278 versus 170 ng / ml, respectivamente). El análisis de la curva de incidencia de recidiva identificó un valor de corte de CSA sérico óptimo de 190 ng / ml; los pacientes con niveles de exposición más altos tenían un 33 por ciento de posibilidades de recurrencia (7 de 21) en comparación con ninguno de los 49 pacientes con niveles más bajos. Por lo tanto esto ha provocado diferentes estudios que analizan los niveles de inmunosupresión en relación con la evolución del injerto.

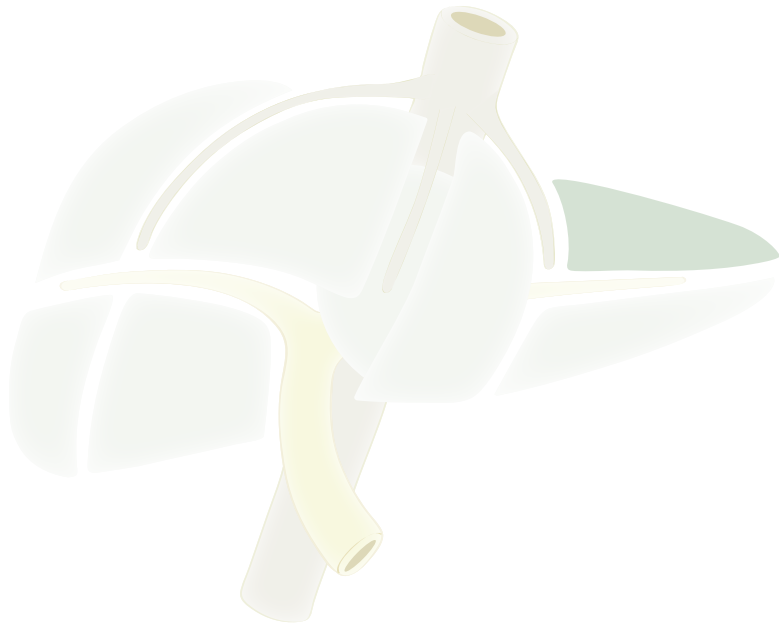
CAPÍTULO 2

JUSTIFICACIÓN



“Como cirujanos, nuestro mayor logro es que nuestros pacientes se recuperen por completo y se olviden para siempre de nosotros... quizá nunca lleguen a comprender hasta qué punto era peligrosa la operación y la suerte que tuvieron de que todo saliera bien. El cirujano, entre tanto, ha conocido el cielo tras haberse asomado a las puertas del infierno. ”

Henry Marsh



CAPÍTULO 2

JUSTIFICACIÓN

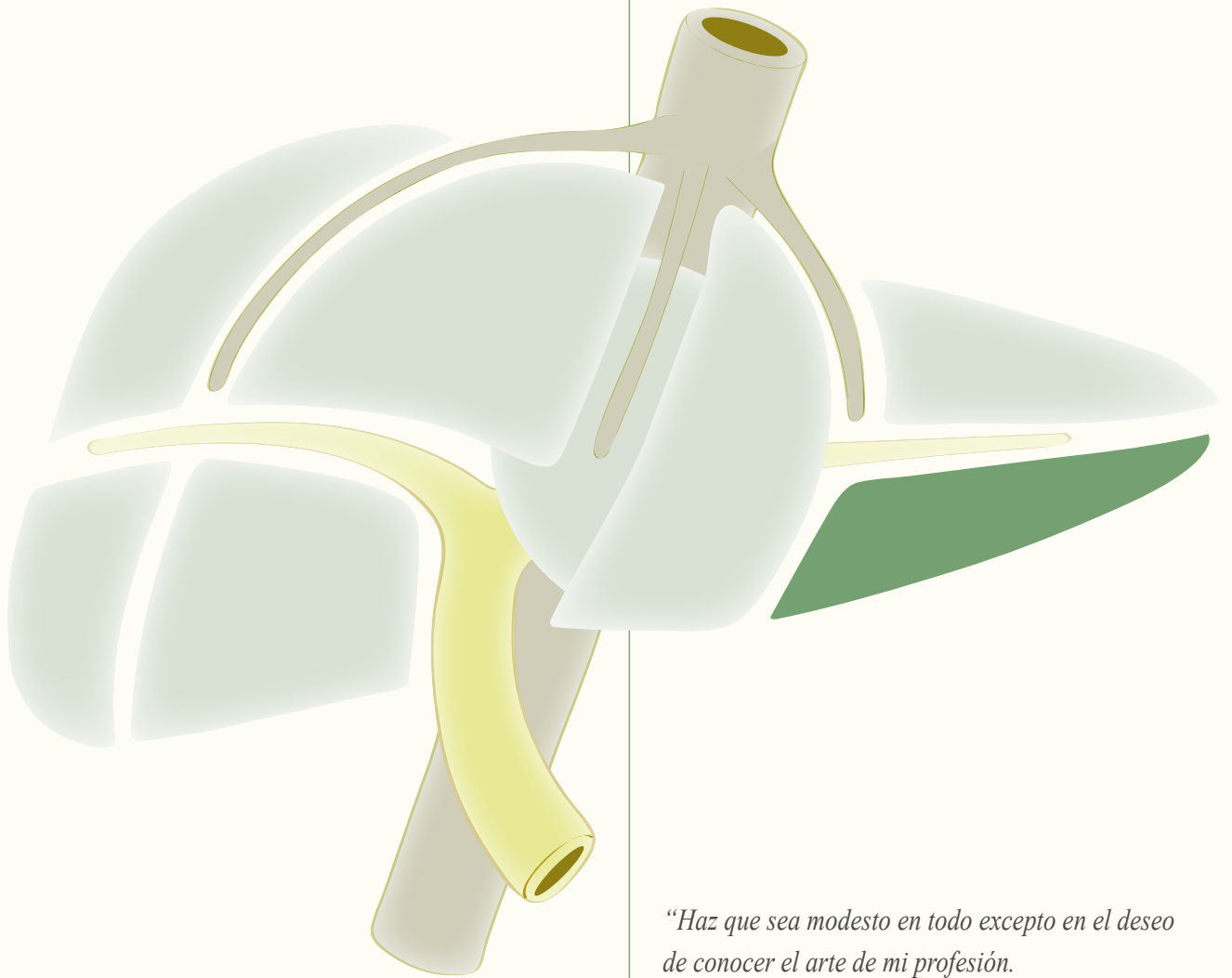
Actualmente existe un avance imparable en el desarrollo de la biomedicina y de la ingeniería biomédica, muchas de las líneas de investigación van encaminadas al desarrollo de sustitutos mecánicos o biológicos para órganos humanos dañados como las bombas de insulina o las máquinas de diálisis cada vez más potentes. Sin embargo, el hígado sigue siendo un órgano tan complejo por sus múltiples funciones que a día de hoy es impensable un sustituto artificial. El trasplante de órganos se ha convertido por lo tanto en un recurso terapéutico excepcional y de gran importancia al ser la única opción para múltiples patologías renales, cardíacas, pulmonares y especialmente hepáticas entre otras.

A nivel hepático al igual que ocurre con el resto de órganos, los donantes se asignan en España desde un organismo central llamado ONT que tiene en cuenta el deterioro de la función hepática para su asignación. El desarrollo de tratamientos médicos ha motivado que en las listas de espera de TH cada vez tenga más peso el HCC, el segundo tumor con más mortalidad a nivel internacional. Sin embargo, la recidiva se produce en el 10-15% de los casos ensombreciendo el pronóstico del tratamiento.

Por ello está justificado analizar los posibles factores asociados a la recidiva del HCC en el hígado trasplantado, mediante su estudio y control podría mejorarse la selección de pacientes y los resultados de los mismos.

CAPÍTULO 3

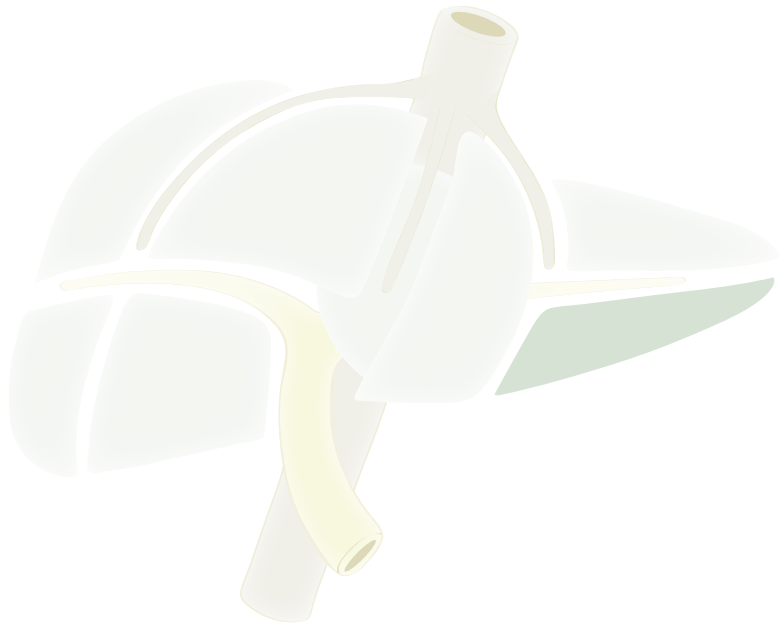
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



“Haz que sea modesto en todo excepto en el deseo de conocer el arte de mi profesión.

No permitas que me ataque el pensamiento de que ya sé bastante. Por el contrario, concédeme la fuerza, la alegría y la ambición de saber más cada día. Pues el arte es inacabable, y la mente siempre puede crecer. ”

Maimónides



CAPÍTULO 3

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La determinación de los factores de riesgo de recidiva de HCC en los pacientes que son sometidos a trasplante hepático puede optimizar la indicación de trasplante y mejorar la supervivencia de estos enfermos.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo principal

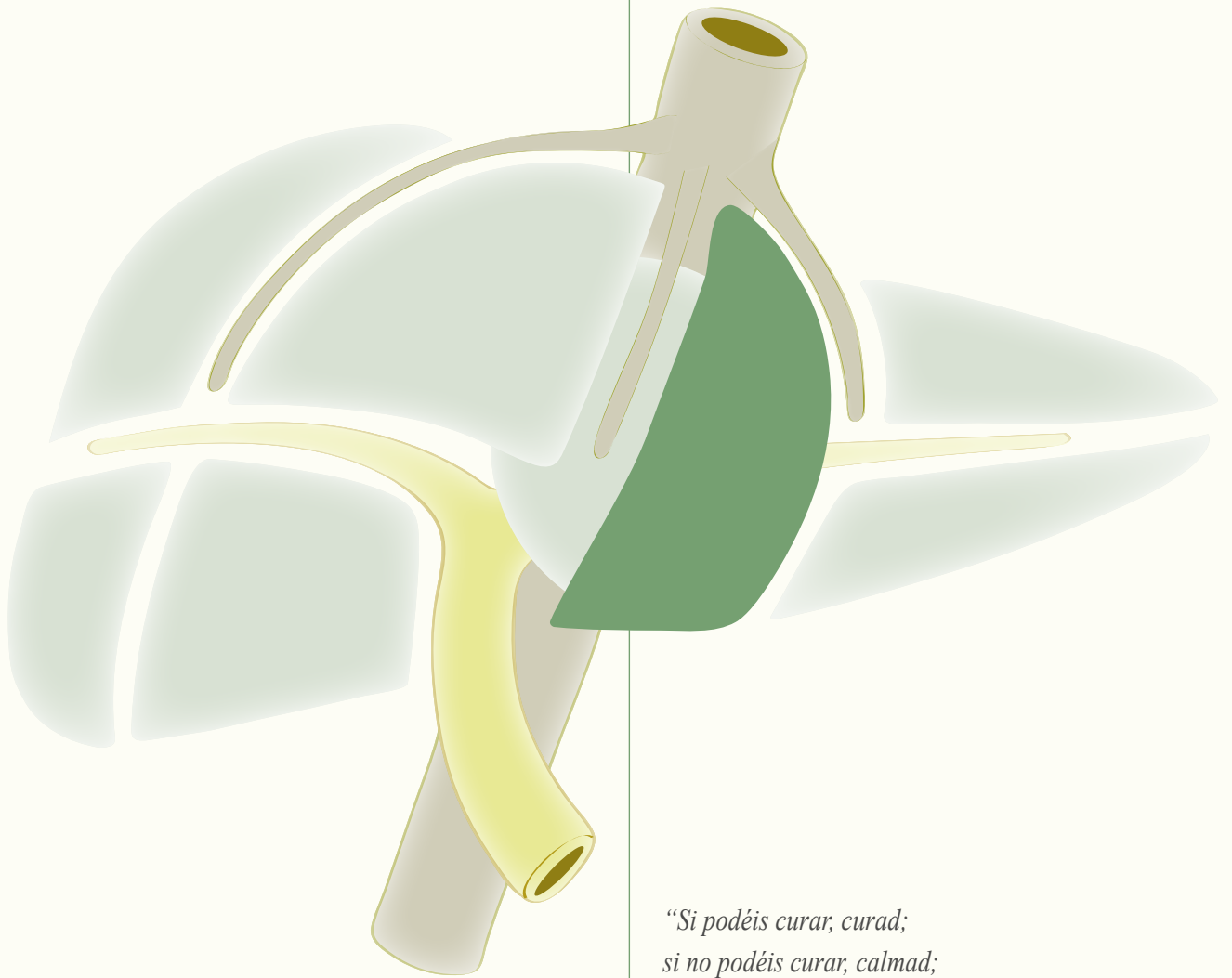
- Determinar la tasa y los factores pronósticos de la recidiva del hepatocarcinoma en una cohorte de pacientes trasplantados hepáticos.

3.2.2 Objetivos secundarios

- Determinar la importancia de los factores de riesgo dependientes del donante y del receptor en la recidiva tumoral.
- Analizar los factores de riesgo dependientes del tratamiento inmunosupresor en la recidiva tumoral.
- Determinar los factores de riesgo dependientes del tratamiento en lista de espera y los factores quirúrgicos en la recidiva tumoral y su influencia en la supervivencia.
- Evaluar el impacto de los factores asociados a la recidiva del HCC en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global del paciente.

CAPÍTULO 4

MATERIAL Y MÉTODO



*“Si podéis curar, curad;
si no podéis curar, calmad;
si no podéis calmar, consolad.”*

Augusto Murry



CAPÍTULO 4

MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes, observacional y retrospectivo sobre base de datos prospectiva anonimizada de la serie de pacientes adultos trasplantados hepáticos por HCC en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en el periodo comprendido entre 1992 y 2017.

4.2 PACIENTES

Se incluyen 229 pacientes trasplantados hepáticos adultos por hepatocarcinoma en los Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (HUVR) entre el 24 de Marzo de 1992 y hasta 1 de Enero de 2017. Todos los pacientes han tenido mínimo un año de seguimiento en consultas con analíticas, marcadores tumorales, niveles de inmunosupresión y estudios de imagen. Del mismo, todos ellos han firmado el consentimiento informado de la intervención y para el uso de sus datos con fines académicos.

Criterios de inclusión

- Pacientes \geq 18 años.
- Pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma cuyo tratamiento ha sido el trasplante hepático.
- Pacientes que han firmado el consentimiento informado para cirugía y estudio de sus datos.
- Seguimiento en consulta mayor de 1 año.

Criterios de exclusión

- Pacientes < 18 años.
- Pacientes con seguimiento inferior a un mes postrasplante.
- Pacientes trasplantados con otra indicación distinta del hepatocarcinoma.
- Paciente con trasplante hepático combinado con el de otros órganos.
- Pacientes sin permiso implícito en el consentimiento informado.
- Pacientes con hepatocarcinoma que presentan colangiocarcinoma o hepatocolangiocarcinoma detectados en el explante.

De los 229 pacientes iniciales de la muestra fueron finalmente excluidos 18 que no cumplían criterios de inclusión, siendo la "N" final del estudio de 211 pacientes.

4.3 GRUPOS DE ESTUDIO

Los 211 pacientes se han dividido en dos grupos de estudio que corresponden a dos etapas distintas del programa de TH del HUVR. La justificación de separar los pacientes en estas dos series según la fecha viene definido por el cambio de protocolo acontecido en las épocas indicadas, así como la inclusión de nuevos fármacos inmunosupresores como los inhibidores de m-TOR y el inicio del uso de radiofrecuencia como tratamiento de los pacientes en lista de espera. Estos cambios podrían generar diferencias en los grupos.

Descripción de los grupos:

- La **Serie 1** compuesta de 81 pacientes trasplantados entre Marzo de 1992 hasta diciembre de 2007.
- La **Serie 2** compuesta por 130 pacientes trasplantados hepáticos desde enero de 2008 hasta enero de 2017 inclusive.

4.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES OBJETO DE ESTUDIO

4.4.1 Definición de las variables dependientes

- Se considera supervivencia libre de enfermedad el periodo transcurrido entre la fecha de realización del trasplante hepático y la fecha de la primera prueba de imagen diagnóstica de posible recidiva tumoral. Se ha analizado cronológicamente la recidiva del HCC en:
 - Recidiva precoz: antes del primer año post-TH.
 - Recidiva tardía: tras el primer año post-TH.
 - Relacionadas con la recidiva del Hepatocarcinoma:
 - › Fecha de recidiva (dd/mm/aaaa).
 - › Localización.
 - › Locales (Sobre el injerto).
 - › A distancia.
- Se considerará **supervivencia global** el periodo de tiempo comprendido entre la fecha de realización del trasplante hepático y la fecha del último seguimiento o bien del exitus del paciente. La fecha de censura administrativa ha sido el 1 de enero de 2017, fecha en la cual se cumple un año del trasplante del último paciente analizado.

4.4.2 Definición de las variables independientes

Los diferentes factores analizados de cada paciente han sido divididos en cinco bloques principales de variables independientes:

- Factores dependientes del donante.
- De la histología tumoral del receptor.
- Del tratamiento en lista de espera.
- De la técnica quirúrgica.
- Del tratamiento inmunosupresor posterior.

4.4.2.1. Relacionadas con el receptor

- Edad: Se ha incluido la fecha de nacimiento del paciente y se ha calculado la edad en el momento del trasplante
 - Se ha categorizado la edad del receptor en tres grupos tal y como se recogen en el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH):
 - 18-39 años
 - 40-59 años
 - > 60 años
- Género (H/M)
- Grupo sanguíneo (A,B,AB y 0)
- Hepatopatía que motivo el trasplante: se han recogido acorde la clasificación de causas que motivan un trasplante hepático tal y como se define en el RETH:
 - Hepatopatía:
 - VHC (Sí/No)
 - VHB. (Sí/No)
 - Alcohol (Sí/No)
 - Cirrosis colostásicas (Sí/No)
 - Cirrosis criptogenéticas (Sí/No)
 - Cirrosis autoinmunes (Sí/No)
 - Otras
- Antecedentes del receptor en el momento del trasplante
 - Patologías con repercusión sistémica:
 - Diabetes (Sí/No)
 - HTA (Sí/No)
 - Hiperlipemia (Sí/No)
 - Insuficiencia renal (Sí/No)
 - Relacionados con la hepatopatía:
 - Encefalopatía (Sí/No)
 - Ascitis (Sí/No)
 - Pancitopenia (Sí/No)
- Serología en el momento trasplante
 - VHC (Sí/No)
 - VHB (Sí/No)
 - CMV (Sí/No)

- VEB (Sí/No)
- VIH (Sí/No)
- Determinación parámetros analíticos en el momento de la entrada en lista de espera y en el momento del trasplante:
 - Bioquímica:
 - Transaminasas: GOT, GPT, GGT y FA (U/L).
 - Bilirrubina Total (mg/dl)
 - Albúmina (mg/dl)
 - Alfa-fetoproteína (ng/ml)
 - Hemograma:
 - Hemoglobina (g/dl)
 - Recuento leucocitario / linfocitario (miles/uL)
 - Recuento de plaquetas (miles/uL)
 - Coagulación
 - INR (International normalized ratio)
- Model for End-stage Liver Diseases (MELD). en el momento de inclusión en lista de espera.
- CHILD-PUGH es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis.

4.4.2.2. Relacionadas con el tratamiento pretrasplante en lista de espera

- Tiempo en lista de espera: periodo de tiempo comprendido entre la fecha de inclusión en lista de espera y la fecha del trasplante (en días).
- Fecha de tratamiento (dd/mm/aaaa)
- Radiofrecuencia (Sí/No)
- Quimioembolización (Sí/No)
- Resección quirúrgica (Sí/No)
- Alcoholización (Sí/No)

4.4.2.3. Relacionados con el donante

- Edad del donante dividida en dos categorías según fuese mayor o menor de 70 años.
- Causa de la muerte (TCE tráfico, TCE no tráfico, ACV...)

- Género del donante (Hombre/mujer)
- Grupo sanguíneo (A,B, AB o O)
- Serología del Donante
 - VHC (Sí/No)
 - VHB(Sí/No)
 - CMV(Sí/No)
 - VEB(Sí/No)
 - VIH(Sí/No)

4.4.2.4. Factores independientes relacionados con la técnica quirúrgica realizada en el trasplante hepático

- Tiempo quirúrgico total (minutos)
- Tiempo de isquemia fría: Intervalo, en minutos, transcurrido entre la perfusión del órgano con la solución de la preservación fría a 4° C, y el desclampaje arterial en el receptor (paso de la sangre del receptor por el órgano del donante, tras finalizar la primera anastomosis venosa y/o arterial).
- Piggy-Back: Se conoce así a la técnica que pretende conservar la continuidad de la vena cava del receptor para implantar en ella un segmento de vena cava del injerto que contiene el ostium de las venas suprahepáticas (Sí/No)
- Existencia de trombosis portal evidenciada durante el implante.
- Anastomosis biliar
 - Hepaticoyeyunostomía
 - Coledoco-coledocostomía
 - Con tubo en T
 - Sin tubo en T
- Necesidades transfusionales
 - Hematíes (número pool)
 - Plaquetas (número pool)
 - Plasma fresco (número pool)

4.4.2.5. Factores relacionados con el tumor en el explante

- Número de nódulos
- Tamaño: mayor o menor de 3 cm
- Milán (Sí/No)
- Up to seven (Sí/No)
- Grado de Edmonson (Grado histológico tumoral)
- Tamaño tumoral total
- Necrosis: total, >50%, <50%, sin necrosis

4.4.2.6. Tratamiento inmunosupresor

- Se determinará el tratamiento inmunosupresor de inducción recibido de acuerdo con el protocolo local en cada periodo siendo los principales Ciclosporina o Tacrolimus más Micofenolato Mofetilo y esteroides.
- Niveles medios de inmunosupresión en los primeros 10 controles postrasplante.
- Se contemplará la conversión a fármacos inhibidores de la Mtor (mammalian target of rapamycin).
 - Temprana: < 1 mes postrasplante
 - Tardía: > 1 mes postrasplante
- Tipo de I-Mtor usado.

4.4.2.7. Seguimiento postrasplante

- Supervivencia global
- Supervivencia libre de enfermedad
- Rechazo (Sí/No)
- Pérdida del seguimiento del paciente
 - Pérdida del injerto: por exitus o retrasplante
 - Exitus del paciente
 - Fecha de último seguimiento

4.5 ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO

Revisadas las bases de datos Pub med, EMBASE, IME con las palabras claves: hepatocelular carcinoma and liver transplantation y utilizando los filtros (para la búsqueda bibliográfica y los textos seleccionados se ha utilizado la lengua inglesa para no sesgar los resultados publicados):

- **Article types**

- › Clinical Trial
- › Meta-Analysis
- › Multicenter Study
- › Observational Study
- › Randomized Controlled Trial
- › Systematic Reviews

- **Text availability**

- › Abstract available
- › Free full text available
- › Full text available

- **Publication dates clear**

- › 5 years
- › 10 years
- › Custom range...

- **Species clear**

- › Humans
- › Other Animals

- **Languages**

- › English
- › Spanish
- › More...

- **Subjects**

- › AIDS
- › Cancer
- › Systematic Reviews
- › More...

- **Journal categories** clear
 - › Core clinical journals
 - › MEDLINE
 - › Nursing journals

- **Ages** clear
 - › Child: birth-18 years
 - › Infant: birth-23 months
 - › Adult: 19+ years
 - › Aged: 65+ years
 - › More...

- **Search fields** clear
 - › Title/Abstract
 - › Choose...

Hemos obtenido un total de 1398 artículos, de los cuales 50 han sido publicados por autores nacionales y tan solo cinco han sido publicados en relación con el trasplante hepático por HCC en Andalucía, 1 en 2006, 2 en 2008 y 2 en 2017 es por tanto que consideramos se precisa de un análisis exhaustivo de los resultados de esta indicación en nuestro medio. Creemos necesaria el estudio y la publicación de los resultados obtenidos en Andalucía en los últimos años.

Al usar para el estudio pacientes de nuestro propio centro obviaremos los sesgos provocados por la observación intercentro y la diferencia de recursos entre las diferentes unidades obteniendo unos resultados efectivos para analizar la eficacia de nuestro tratamiento. Existe una amplia diferencia en la calidad de los sistemas de imagen a nivel mundial, así como el tratamiento en lista de espera o la terapia inmunosupresora.

Partiendo de los datos anteriormente expuestos, este estudio aportará datos sobre posibles factores de riesgo relacionados con la recidiva del HCC en nuestro medio.

4.6 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

La recogida de datos será procesada por un Sistema Informático de Datos Clínicos prefijado y validado (SSPS). Tras la doble grabación de datos, resolución de todas las inconsistencias y codificación, se aplicará un proceso de control de calidad final auditado por el equipo estadístico del centro y en caso de cumplirlo la base de datos será considerada libre de errores y se procederá a su congelamiento y a la realización de la explotación estadística de los datos.

Análisis estadístico de los datos

Las variables categóricas -ordinales o nominales- se describirán mediante el número de casos en cada categoría incluyendo el número de missings o datos faltantes y calculando el porcentaje respecto al total. Se compararon mediante la χ^2 o mediante la prueba exacta de Fisher para restablecer las diferencias entre las series.

Las variables cuantitativas continuas se describirán con medidas de centralización y de dispersión: número de casos válidos, missings o casos faltantes, media, desviación estándar (DE), mínimo, P25, mediana, P75 y máximo. Se compararon mediante la prueba t de Student y el análisis de la varianza (ANOVA). Cuando una distribución normal no estaba presente, las variables continuas se expresaron como mediana y rango y se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney.

La supervivencia del paciente y curvas de supervivencia se calcularon utilizando los métodos de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de log-rank test.

Análisis de supervivencia multivariante se calculó utilizando un modelo de regresión de Cox, incluyendo los factores preoperatorios significativos en el análisis univariante.

Un valor de $p > 0,05$ será considerado significativo en todas las pruebas.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico SAS, versión 9.2 para Windows gracias a la colaboración del equipo estadístico del centro.

Tratamiento de datos faltantes

El estudio presenta un 7% de datos faltantes evidenciados durante la recogida. En caso de que alguna fecha quede incompleta y esta fecha deba utilizarse para realizar algún cálculo, se realizará la siguiente asignación en los datos faltantes:

- si no se dispone de ningún campo: no se realizará ninguna imputación.
- si se dispone únicamente del año: se imputará el día "01" y el mes de "julio".
- si se dispone del mes y el año: se imputará el día "15".

Para el resto de variables no se realizará ningún otro tipo de imputación de datos. Únicamente se analizarán los casos observados y se describirá el número de datos faltantes en cada análisis.

Las medidas de resultado principal

La medida de resultado principal será la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático a 1, 3 y 5 años.

El fallo del injerto se definió como la disfunción irreversible del mismo con necesidad de un trasplante o la muerte del paciente [181].

4.7 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

La determinación del tamaño muestral en este estudio de cohorte está condicionado por el número total de pacientes trasplantados en nuestro centro durante el periodo de observación con un número de eventos de salud (recidiva tumoral) aproximada del 14%.

Poder estadístico

Todos los contrastes utilizados se hicieron para un nivel de significación del $\alpha=0.05$ y un nivel de confianza del 95%.

4.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Si bien la población del estudio es homogénea, pertenece a varios centros que fueron derivados a nuestro centro para inclusión en lista de espera y se han definido de forma precisa los criterios de inclusión. Las indicaciones de TH el gran periodo de tiempo hace que muchos criterios hayan cambiado así como alguno de los profesionales implicados en el estudio y seguimiento de pacientes.

El periodo de seguimiento propuesto para el evento a analizar se ha acotado entre los años 1990-2017 por representar toda nuestra serie en el momento del inicio del estudio y permitirnos analizar la patología con la mayor n posible. Pero también corresponde a una etapa donde se han generado cambios sobre todo en el tipo de donantes e injertos, que pudieran tener influencia en los resultados globales siendo el tiempo en lista de espera el principal factor limitante.

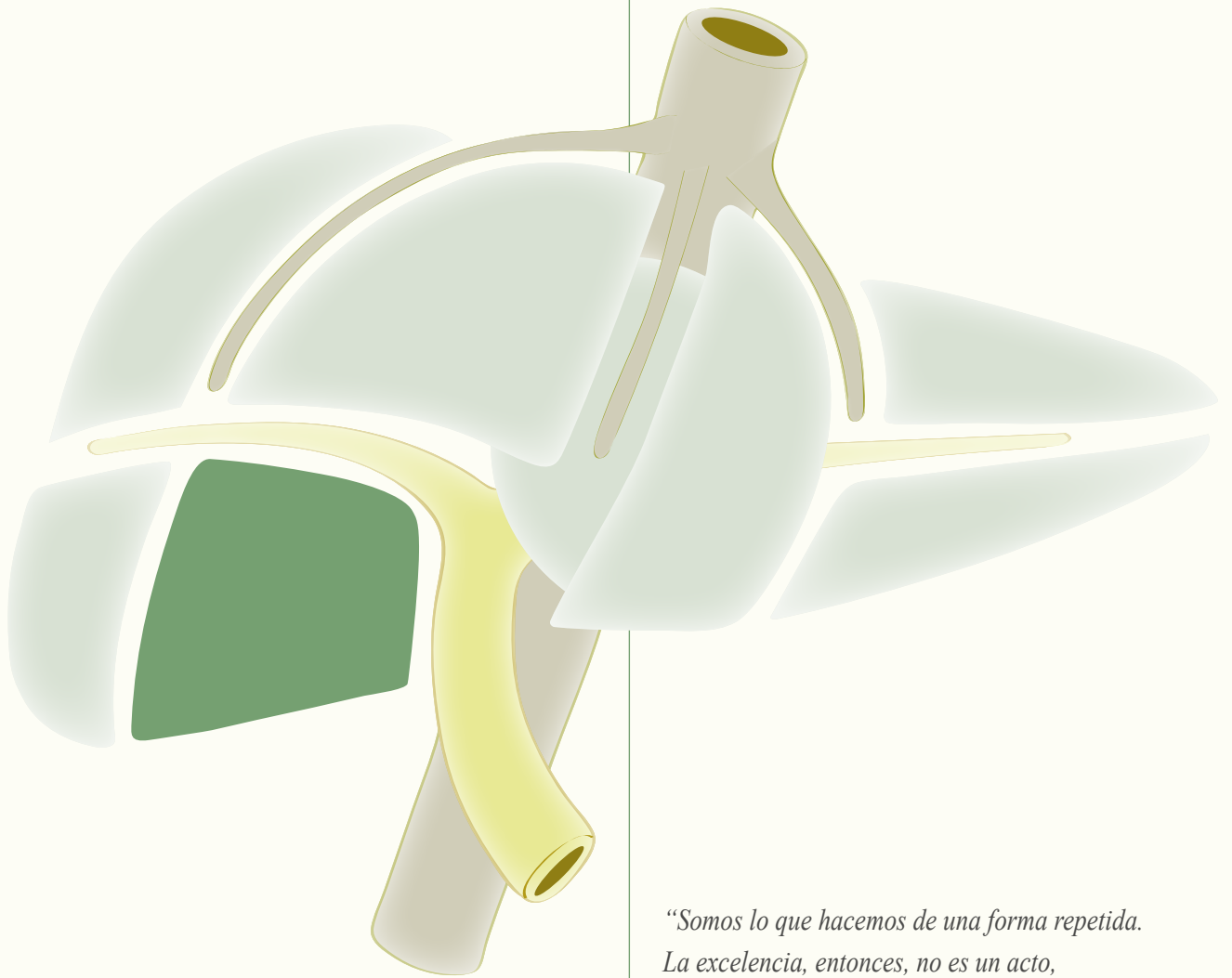
Durante los años de estudio los métodos de imagen diagnósticos han cambiado así como su sensibilidad y especificidad. Los criterios de inclusión en lista de espera, el tratamiento en lista y el inmunosupresor así como el tiempo de cirugía y las complicaciones han variado con la evolución del equipo. Para intentar disminuir este efecto se ha dividido la muestra en dos etapas temporales.

Al tratarse de un estudio de cohorte pretende determinar si un determinado factor supone un factor de riesgo o un factor protector para una determinada condición de salud, en este caso la recidiva del TH. El cálculo del tamaño muestral haría necesario un número de sujetos susceptibles de dicho evento no asumible al tratarse de una patología muy poco prevalente, hecho que supone una limitación del estudio.

Además existen las limitaciones intrínsecas al tipo de estudio que puede establecer relaciones erróneas de causalidad, por lo que lo ideal sería un estudio de diseño experimental completamente inviable en intervenciones sobre la salud como es el TH y el riesgo de recidiva.

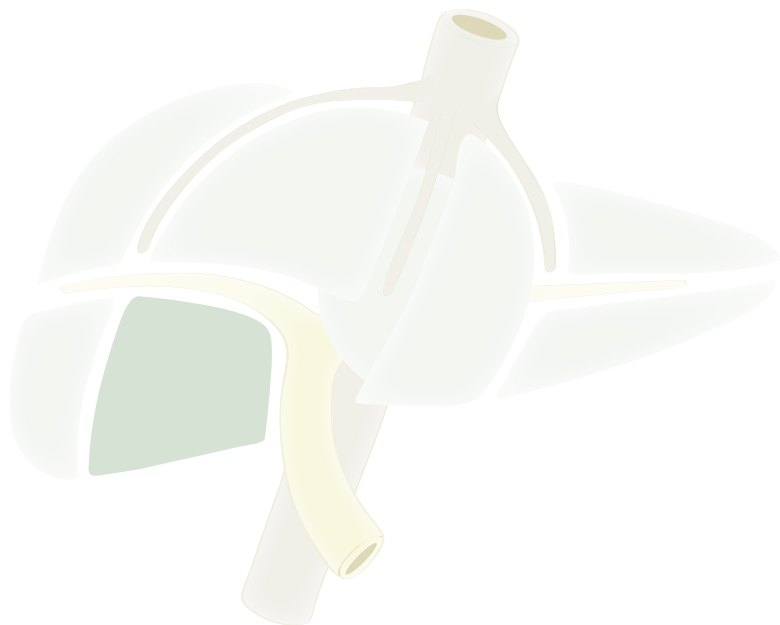
CAPÍTULO 5

RESULTADOS



*“Somos lo que hacemos de una forma repetida.
La excelencia, entonces, no es un acto,
sino un hábito. ”*

Aristóteles



CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE FACTORES DE RIESGO

5.1.1 Factores clínicos-demográficos dependientes del receptor

La edad media de los pacientes fue de $55,8 \pm 6,8$ años con una mediana de 57 años, siendo significativamente mayor en la serie 2 ($57,3 \pm 6,1$ vs $54,3 \pm 7,4$ años; $p=0,002$). Respecto al sexo, el grupo está formado por 187 varones (88,6%) y 24 mujeres (11,4%).

La indicación de TH ha sido el HCC asociado a una patología de base:

Tabla 3. Distribución de las causas de TH.

Diagnóstico	Porcentaje
HCC	2,6
HCC + C. Alcohólica	30,6
HCC + C. Alcohólica + VHB	5,2
HCC + C. Alcohólica + VHC	17,9
HCC + VHB	12,2
HCC + VHC	26,6
HCC + C. Criptogenética	0,9
HCC + VHB + VIH	0,9
HCC + VHB + VHC	0,9
HCC + EHNA	2,2
Total	100

En el análisis del grupo sanguíneo en las distintas etapas (expuesto en la Tabla 4) refleja en el grupo A y el O son los **más frecuentes**. Al analizar la tabla evidenciamos diferencias entre los grupos estadísticamente significativas con una $p < 0,001$ debidas al mayor porcentaje de pacientes con grupo O en el primer periodo.

En la tabla 4 Se recogen todos los factores clínicos, demográficos y analíticos generales incluyendo los antecedentes y factores de riesgo cardiovascular según las distintas etapas. El factor de riesgo más frecuente es la hipertensión arterial. No encontramos diferencias significativas con respecto a ellos en los diferentes periodos excepto con la hipertensión portal que es más frecuente en la segundo periodo.

Tabla 4. Factores clínicos demográficos y analíticos generales de los pacientes según el grupo de estudio.

Factores	Serie 1 (81)	Serie 2 (130)	Total (211)	p
Edad (media±DS)				
	46,4 ± 18,2	57,0 ± 16,1	55,8 ± 6,8	0,002
Grupo sanguíneo				
O± [n(%)]	31 (38,3)	43 (33)	74 (35,1)	0,001
A± [n(%)]	34 (41,9)	64 (49,2)	98 (46,4)	
B± [n(%)]	13 (16,1)	16 (12,3)	29(13,7)	
AB± [n(%)]	3 (3,7)	7 (5,4)	10(4,8)	
Antecedentes de riesgo				
DM [n(%)]	24 (29,6)	44 (33,8)	68 (32,2)	0,524
HTA [n(%)]	35 (43,2)	52 (40)	87 (41,2)	0,645
Dislip [n(%)]	25 (24,7)	30 (23,1)	47 (23,7)	0,789
HTP [n(%)]	34 (42)	91 (70)	125 (59,2)	<0,001
IR [n(%)]	6 (7,4)	8 (6,2)	14 (6,6)	0,722
Datos analíticos				
Glucemia (mg/dl)	100,9±28,6	115,67 ± 52,3	110 ± 45	0,159
Creat. (mg/gl)	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,29	0,392
Hb (g/dl)	12,9 ± 1,5	12,4 ± 2,1	12,6 ± 1.87	0,028
Leucos (×106/L)	4622,02±2035	4776,4±2062,1	4717,1±2048,57	0,751
Linf (× 106/L)	1448,8±643,9	1268,3 ± 740,6	1337,6 ± 708,99	0,025
Plaq (×107/L)	82569±37955	92753±45203	88844,1± 42763	0,125

Del mismo modo han sido analizadas las características clínico-analíticas de los pacientes relacionadas con la función hepática y se han aunado en la tabla 5.

Al analizar la tabla llama la atención la diferencia estadística significativa en algunos valores, principalmente en aquellos que se refieren a la función hepática previa al trasplante. Del mismo modo los niveles medios de Alfa-fetoproteína presentan diferencias significativas,

implicando menos dispersión de resultados y pacientes con niveles muy elevados en el primer grupo cronológico de estudio.

El cálculo del MELD medio es de $11,3 \pm 6,24$. Al analizarlo por grupos el MELD medio de los pacientes de la serie 1 es de $9,5 \pm 7,6$, sin embargo en la serie 2 es de $12,4 \pm 4,9$. El Child pugh según períodos está reflejado en la Tabla 5 no existen diferencias para la función hepática en ambos grupos de pacientes.

A pesar de existir un mayor porcentaje de pacientes CHILD C en la serie 1, esta diferencia no es estadísticamente significativa entre grupos (esto justifica que los datos de función hepática sean peores en la serie 1).

Con respecto a las serologías virales positivas previas al trasplante también se muestran en la tabla 5. Con respecto al VIH ningún paciente de la serie 1 fue positivo (0%) y solo un paciente de la serie 2 (0,8%)

Tabla 5. Factores clínico-analíticos relacionados con la función hepática en los receptores.

Factores	Serie 1 (81)	Serie 2 (130)	Total (211)	p
Serología				
VHC [n(%)]	34 (42%)	66 (50,2%)	100 (47,3)	0,213
VHB [n(%)]	23 (28,4%)	22 (16,9%)	45 (21,3)	0,048
CMV [n(%)]	59 (72,8%)	114 (87,7%)	173 (82)	0'008
Epstein-bar [n(%)]	35 (32,3%)	91 (70%)	126 (59,7)	0,001
MELD (media±DS)				
	9,5 ± 7,59	12,41 ± 4,96	11,3 ± 6,24	0,064
CHILD				
A [n(%)]	27 (33,3%)	58(44,6%)	85(40,3%)	0,111
B [n(%)]	39(48,1%)	59(45,4%)	98(46,4%)	
C [n(%)]	15 (18,5%)	13 (10%)	28 (13,3%)	
Datos analíticos				
GOT (U/L)	83,2±65,7	63,1 ± 44,5	70,8 ± 56,38	0,007
GPT (U/L)	67,7±59,5	49,83 ± 46,08	56,7 ± 52,28	0,003
FA (U/L)	352,1±145	139,2 ± 89,8	220,9 ± 157,58	0,001
GGT (U/L)	111,88 ±99	121,41 ±178	117,8 ± 152	0,477
Bb total (mg/dl)	2,6 ± 2,1	1,9 ± 2,2	2,2 ± 2,19	0,001
Prot totales (g/dl)	6,9 ± 0,9	7,1 ± 0,7	6,9 ± 0,8	0,097
Albúmina (g/dl)	3,3 ± 0,7	3,6 ± 0,6	3,5 ± 0,63	0,002
INR	1,24 ± 0,3	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,62	0,210
Alfa-feto (ng/ml)				
	154,01 ± 399,98	66,71 ± 33,23	100,2 ± 361,9	0,001

5.1.2 Factores dependientes del donante

La edad media de los donantes de la serie global es de $52,9 \pm 17,7$ años con una mediana de 56 años. La edad media de los donantes de la serie 1 fue de $46,4 \pm 18,2$ años con una mediana de 49 años frente a $57,0 \pm 16,1$ años con una mediana de 60,5 en la serie 2. La diferencia de edad es significativa entre ambos grupos ($p= 0,01$) encontrando pacientes mayores en la serie 2.

La necesidad de drogas en el donante presentan una distribución similar en ambas series analizadas como se muestra en la Tabla 6, la serie 1 está compuesta por un total de 42 pacientes que no precisaron drogas vasoactivas (51,9%), 31 que precisaron una (38,3%), 4 pacientes que precisaron dos drogas (4,9%) y otros 4 que necesitaron más de 2 medicamentos vasoactivos.

En la serie 2, 62 pacientes que no precisaron drogas vasoactivas (47,7%), 37 que precisaron una (28,5%), 26 pacientes que precisaron dos drogas (20,0%) y otros 5 que necesitaron más de 2 medicamentos vasoactivos (3,8%). Las diferencias entre la necesidad de drogas en ambas series son significativas ($p= 0,002$).

Tabla 6. Necesidad de drogas vaso activas en las dos series del estudio

	Serie 1 (80)	Serie 2 (131)	Total (211)	p
Drogas vasoactivas				
Ninguna [n(%)]	42(51,9)	62 (47,7)	104 (49,3%)	0,002
Una [n(%)]	31 (38,3)	37 (28,5)	68 (32,2%)	
Dos [n(%)]	4 (4,9)	26 (20)	30 (14,2%)	
Más de dos [n(%)]	4 (4,9)	5 (3,8)	9 (4,3%)	

5.1.3 Factores dependientes del tratamiento en lista

De los pacientes en lista de espera de trasplante hepático un 60,7 % han recibido algún tratamiento, sin embargo, los porcentajes son muy diferentes al analizarlos por etapas. En la tabla 7 se refleja el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento en lista de espera de trasplante y el tipo de tratamiento recibido en ambas etapas encontrando diferencias estadísticamente significativas. El tratamiento en lista fue mayor en la segunda etapa, siendo recibido por 29 pacientes en la serie 1 y por 99 pacientes de la serie 2 (del 35,8% vs 76,2% ($p= 0,002$))

En la tabla 7 destaca la proporción de pacientes tratados con Radiofrecuencia y otros tratamientos.

Tabla 7. Pacientes con tratamiento en lista de espera de trasplante y distribución del tipo de tratamiento dividido en series.

	Serie 1 (80)	Serie 2 (131)	Total (211)	p
Nº pacientes [n(%)]	29 (35,8)	99 (75,2)	128 (60,7)	0'002
Tipo				
Quimioembolic [n(%)]	19 (65,5)	43 (43,4)	62 (48,4)	0,03
Alcoholiz [n(%)]	4 (13,7)	7 (7)	11 (8,6)	
Radiofrec [n(%)]	1 (3,4)	34 (34,3)	35 (27,3)	
Cirugía [n(%)]	5 (17,2)	15 (15,1)	20(15,6)	

5.1.4 Factores dependientes de la técnica quirúrgica

La solución de preservación presenta diferentes proporciones según el grupo de pacientes. Mientras en la serie 1 predomina el Wisconsin, en la segunda serie irrumpe el Celsior y comienza a usarse el Custodiol (p= 0,001) (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de las soluciones de preservación usadas en los diferentes series.

	Serie 1 (80)	Serie 2 (131)	Total (211)	p
Solución preservación				
Wisconsin [n(%)]	87,7%	41,9%	59,2%	0,001
Celsior [n(%)]	12,3%	46,2%	33,3%	
Custodiol [n(%)]	0%	12,3%	7,6%	
Características técnicas				
PiggyBack [%]	76,5%	86,9%	82,9	0,051
Trombosis portal [%]	6,2%	16,9%	12,8	0,023
Trombectomía [%]	3,7%	3,1%	3,4%	0,24
Anastomosis biliar TT [%]	97,5%	99,2%	98,6%	0,31
Tubo en T [%]	49,4%	11,5%	26,1	0,001
Tiempo isquemia fría (h)	6,1 ± 1,8	6,3 ± 1,5	6,2±1,6	0,012
Trasfusiones (media±DS)				
Hematíes	5,3 ± 5,5	1,7 ± 2,2	3,1± 4,2	0,001
Plaquetas	4,5 ± 5,7	0,6 ± 1,7	2,1 ± 4,2	0,001
Plasma	7,2 ± 10,1	0,2 ± 0,8	2,9 ± 7,1	0,001

La técnica quirúrgica incorporó el PiggyBack en 62 pacientes de la serie 1 (76,5%) y en 113 pacientes en la serie 2 (86,9%). Es uno de los datos más llamativos junto con el uso de tubo en T durante la anastomosis biliar que se redujo significativamente en la serie 2 ($p=0,001$).

Durante la intervención 68 pacientes no precisaron transfusión de ningún hemoderivado (un 32,2%). La necesidad de todos los hemoderivados se redujo significativamente en la segunda serie (tabla 8).

5.1.5 Factores dependientes de histología tumoral

Los factores recogidos con respecto a la histología tumoral refleja un número medio de lesiones y un tamaño tumoral total superior en la serie 1 con respecto al B. Sin embargo el porcentaje de necrosis tumoral recogido fue mayor en la serie 2 como se observa en la Tabla 9.

El análisis de grado histológico según la clasificación de Edmonson muestra una mayoría de pacientes con grado moderadamente diferenciados siendo 48 pacientes en la serie 1 (59,3%) y 89 en la serie 2 (68,5%), para tumores bien diferenciados resultaron 21 en la serie 1 y 29 pacientes en la 2 (25,9 % y 22,3% respectivamente). Por último para tumores mal diferenciados fueron 12 en la serie 1 (14,8%) y 12 pacientes en la B (19,2%). En la Tabla 9 se recoge un resumen de las características histológicas divididas en las series de estudio.

Tabla 9: Características histológicas en las series de estudio.

	Serie 1 (80)	Serie 2 (131)	Total (211)	p
Nº Nódulos [n]	1,7	1,5	1,63 ± 1	0,002
Tamaño (cm)	4,1	3,6	3,77 ± 1,8	0,001
Necrosis [n(%)]	24 (30)	78 (60)	101 (48)	0,001
Criterios de Milán [n(%)]	57 (70,9)	109 (83,8)	166 (78,7)	0,001
Infiltración vasc [n(%)]	21 (25,9)	23 (17,7)	44 (20,9)	0,152
Infiltración caps [n(%)]	14 (17,3)	24 (18,5)	38 (18)	0,829
Grado de Edmonson				
Grado I [n(%)]	21 (25,9)	29 (22,3)	50 (23,6)	0,001
Grado II [n(%)]	48 (59,3)	89 (68,5)	137 (64,9)	
Grado III [n(%)]	12 (14,8)	12 (9,2)	24(11,4)	

El estudio histológico de los órganos explantados muestra que la mayoría de los pacientes cumplían con los criterios de Milán en ambas etapas tal y como se refleja en la Tabla 9. De forma global en un 78,7 % de los órganos explantados se cumplían los criterios de Milán, el 21,3 % de los

órganos no los cumplían en el explante. El análisis del estudio anatomopatológico de los hígado explantados muestra que en la segunda etapa un mayor número de tumores cumplen con los criterios de Milán 70,4% vs 83,3% ($p=0,001$)

La infiltración vascular (Tabla 9) se evidenció en 21 pacientes de la serie 1 (25,9%) y en la serie 2 en 23 pacientes (17,7%). En la segunda etapa encontramos un menor número de tumores con infiltración vascular. La infiltración capsular (Tabla 31) se demostró en 14 hígados explantados de la serie 1 (17,3%) y en 24 de la serie 2 (18,5%).

5.1.6 Factores dependientes del tratamiento inmunosupresor

Tal y como se refleja en la tabla 10, la Ciclosporina se utilizó sobre todo en la primera etapa con niveles más altos que en la segunda. Aunque Tacrolimus fue el anticalcineurínico más utilizado en ambas etapas, hay un mayor porcentaje de pacientes con este tratamiento en la segunda sin apreciar una disminución de niveles en los primeros controles realizados.

Tabla 10. Distribución del tratamiento inmunosupresor recibido y niveles en los pacientes trasplantados y divididos por series.

	Serie 1 (80)	Serie 2 (131)	Total (211)	p
Ciclosporina [n(%)]	27 (33,3)	31 (23,8)	58 (27,4)	0,133
Nivel medio Ciclo (ng/ml)	117,4 ± 194,7	58,5 ± 114,8	81,1 ± 152,8	0,02
Tacrólimus[n(%)]	58 (71,6)	115 (88,5)	173 (82)	0,002
Nivel medio Tacro (ng/ml)	9,1 ± 7,8	8,1 ± 5,3	8,4 ± 6,3	0,12
MMF [n(%)]	52 (64,2)	126 (96,9)	178(84,4)	0,001
Esteroides [n(%)]	75 (92,6)	120 (92,3)	211 (100)	0,93
Sirólimus [n(%)]	4 (4,9)	25 (19,2)	29(13,7)	0,001
Everólimus [n(%)]	6 (7,4)	31 (23,8)	37(17,5)	0,001
Conver precoz I-mTOR [n(%)]	2 (2,5)	34 (25,4)	36(55)	0,23
Rechazo				
Grado I [%]	12,3	5,4	8,1	0,02
Grado II [%]	13,6	3,8	7,6	
Grado III [%]	7,4	1,5	3,8	

El Micofenolato de Mofetilo formó parte del tratamiento postrasplante en 52 pacientes de la serie 1 (64,2%) y en 126 pacientes de la serie 2 (96.9%).

En la serie 1, 10 pacientes recibieron durante el postrasplante un Mtor (12,3%) y 56 pacientes en la serie 2 (43%), siendo Everólimus en 6 pacientes de la serie 1 (7,4%) y 31 pacientes

de la serie 2 (23,8%). Con respecto al Sirólimus 4 pacientes lo recibieron en el 1 (4,9%) y 25 pacientes en la 2 (19,2%). (Los M-TOR cobran su importancia en el segundo periodo de estudio.)

La conversión a Mtor fue tardía en el 64,3% de pacientes de la serie 1 y 29% de la serie 2 mientras que fue precoz en el 35,7% de la serie 1 y en un 71% de la serie 2.

Con respecto al rechazo precoz, se diagnosticó en un 19,4% de los hígados implantados. Encontramos un menor número de rechazo en la segunda etapa apareciendo en el 35,8% de los pacientes de la serie 1 y en el 13,1% de la serie 2.

Como puede verse reflejado en la Tabla 10, han sido más frecuentes de forma global grados de rechazo más leves. El grado 1 en 17 pacientes (un 8,1% del total) grado 2 con 16 pacientes (7,6% de pacientes) y por último grado 3 con 8 casos recogidos (3,8%).

En la segunda etapa encontramos un mayor número de pacientes sin rechazo (116 pacientes 89,2%) con respecto a la primera etapa (54 pacientes sin rechazo 66,7%). En el análisis de la severidad del rechazo por etapas se aprecia que el rechazo se aprecia en la tabla 33.

5.2 ESTUDIO COMPARATIVO DE SUPERVIVENCIA Y RECIDIVA TUMORAL

La media de seguimiento de los pacientes trasplantados ha sido de 64,92 (18-266 meses). La media de seguimiento en los pacientes trasplantados ha sido de $95,6 \pm 70,4$ meses en la serie 1, mientras que la serie 2 la media de seguimiento ha sido de $45,8 \pm 27,9$ meses.

Del total de pacientes estudiados, han sido exitus 58 pacientes (21%) durante el seguimiento. Del total de pacientes estudiados, han sido exitus 36 pacientes (44,4%) de la serie 1 y 22 pacientes (17,7%) de la serie 2 durante el seguimiento hasta el cierre de la recolección de datos.

5.2.1 Supervivencia libre de enfermedad y recidiva tumoral

Con respecto a las recidivas, durante el seguimiento de los pacientes se han recogido un total de 32 recidivas (15,2%), 17 pacientes en la serie 1 (21%) y 15 pacientes en la serie 2 (11,5%) con una $p=0,04$. (Tabla 11)

Tabla 11. Incidencia de recidiva tumoral

Periodo	Recidiva tumoral			
	Si [n(%)]	Precoz[n(%)]	Tardía[n(%)]	No[n(%)]
Serie 1 (80)	17(21)	7(8,6)	10(12,3)	64(79)
Serie 2 (131)	15(11,5)	5(3,8)	10(7,6)	115(88,5)
Total (211)	32 (15,2%)	12 (5,7%)	20 (9,5%)	179 (84,8%)

Se ha analizado la influencia de la recidiva del HCC precoz o tardía en la supervivencia global de los pacientes trasplantados. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, los pacientes que presentan recidiva precoz del HCC presentan una mediana de 257 días (148-361) desde su trasplante. Para los pacientes con recidiva tardía la mediana de supervivencia es de 815 días (470-1555).

En la serie 1 7 pacientes presentaron una recidiva precoz (8,6%) y 10 pacientes una recidiva tardía (12,3%). En la serie 2 5 pacientes presentaron una recidiva precoz (3,8%) y 10 pacientes una recidiva tardía (7,6%).

Del mismo modo, se ha analizado la supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos y se ha reflejado en la Figura 7.

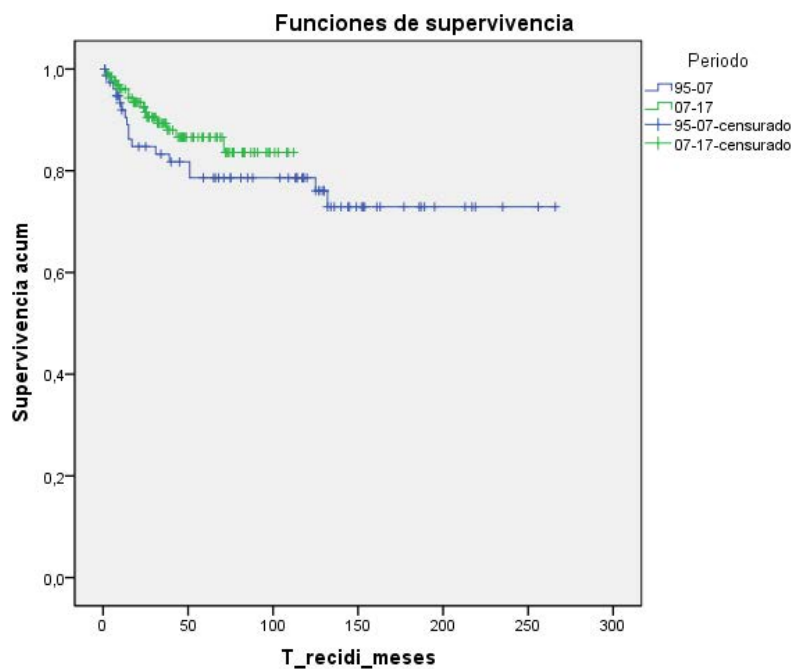


Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad en las dos series del estudio.

En la gráfica de Kaplan-Meier que refleja la supervivencia libre de enfermedad en cada periodo de estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,08$) aunque la supervivencia libre de enfermedad es mayor en la serie 2.

La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años para los pacientes trasplantados por HCC fue del 91%, 81% y 76,1% en la serie 1 respectivamente, mientras que en la serie 2 fue del 96%, 88% y 83,6%.

5.2.2 Supervivencia Global

En la siguiente figura (Figura 12) se muestra la gráfica de supervivencia global de los pacientes trasplantados por HCC, la supervivencia a 1, 3 y 5 años es del 88,2%, 80,1 y 73,6 respectivamente.

Se ha analizado la supervivencia global de ambas series de estudio. La mediana de supervivencia del grupo de los pacientes trasplantados entre 1995 y 2007 es de 75 meses, sin embargo en el grupo de pacientes trasplantados entre el 2007 y 2017 la mediana es superior a 112 meses. Es posible evidenciar esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$) en la Figura 8.

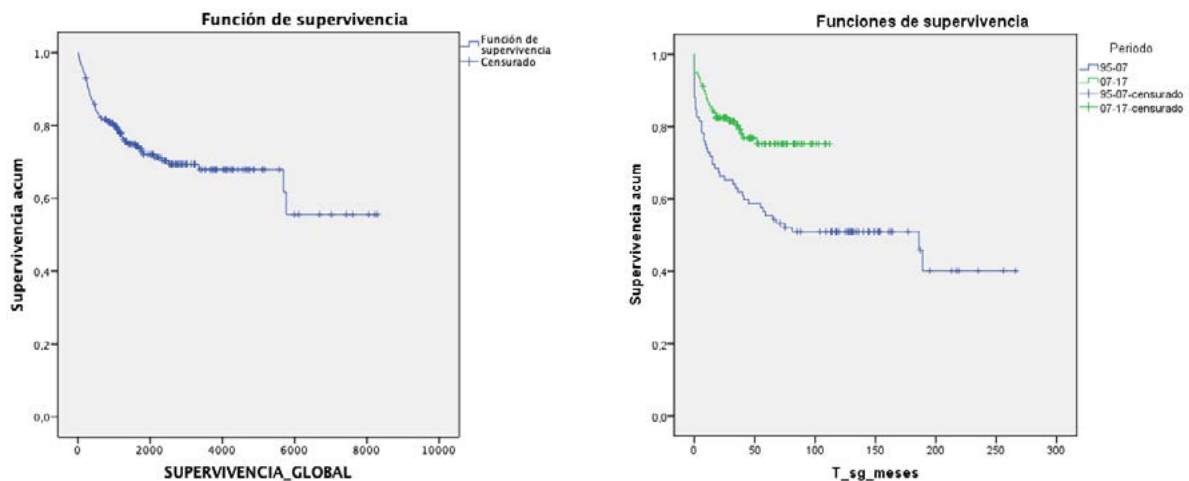


Figura 8. Supervivencia global de los pacientes trasplantados hepáticos por hepatocarcinoma en nuestro medio. Izquierda total de la serie. Derecha por series (azul: Serie 1, verde: Serie 2)

En la serie 1 la supervivencia a 1, 3 y 5 años es del 72,8, 63 y 55,4% respectivamente mientras en la serie 2 es del 91,5, 83,4 y 79,2 % respectivamente ($p < 0,001$).

Por último se ha analizado la mediana de los pacientes trasplantados por HCC sin recidiva que es de 8291 días (1393-8291), la supervivencia global es del 88,2%, 85,2% y 81,9% a 1, 3 y 5 años. Para los pacientes con recidiva precoz y tardía la mediana de supervivencia global es de 573 días (205-1270) y 1220 días (634-5172) respectivamente presentando cifras de supervivencia a 1, 3 y 5 años representados en la Figura 9.

Superv. global	1 año	3 años	5 años
Sin recidiva	88,2%	85,2%	81,9%
R. precoz	66,7%	31,3%	10,4%
R. tardía	96%	58,3%	29,2%

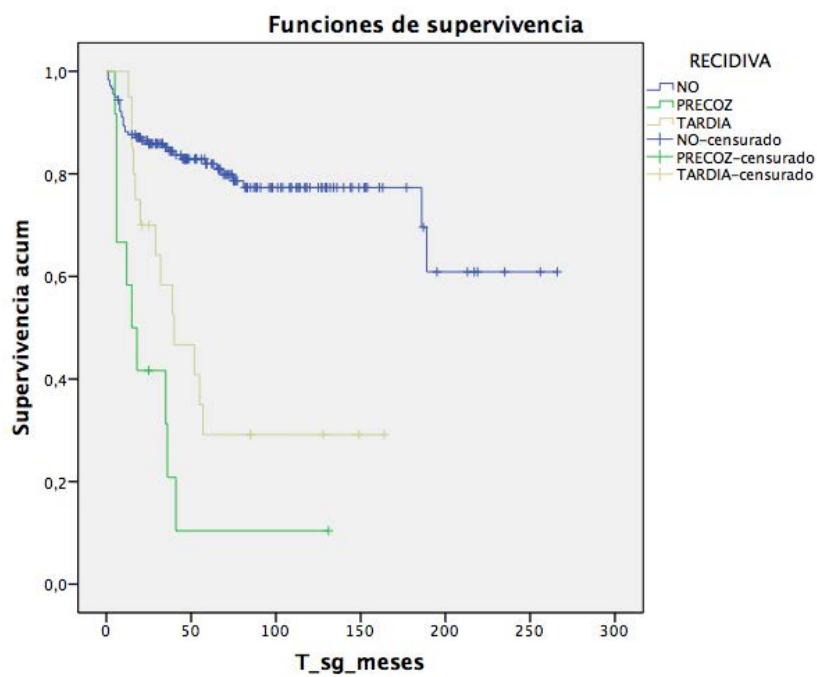


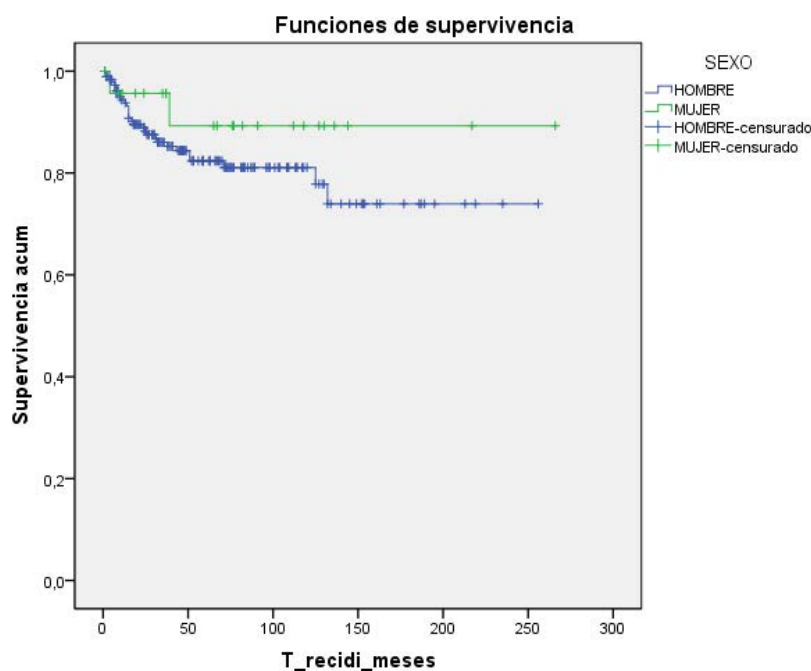
Figura 9. Supervivencia global de los pacientes trasplantados según recidiva tumoral.

5.3 FACTORES ASOCIADOS A LA RECIDIVA TUMORAL: ESTUDIO UNIVARIANTE

5.3.1 Análisis de factores relacionados con el receptor

Se han analizado los receptores divididos según el sexo encontrando 2 recidivas para un total de 24 mujeres (8,3%) y 30 recidivas de HCC en 187 varones (16,1%) estableciendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,031$).

En la curva de supervivencia libre de enfermedad según el sexo del receptor no muestra datos estadísticamente significativos ($p = 0,29$). El intervalo libre de enfermedad tras el trasplante para las mujeres de nuestra serie es de $240,1 \pm 17,5$ meses y para los varones de $203,2 \pm 9,5$ meses. La supervivencia a 1, 3 y 5 años se refleja en la Figura 10, no apreciando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,13$):



Sexo	1 año	3 años	5 años
Hombres	94,4%	86%	82,4%
Mujeres	95,7%	95,7%	89,3%

Figura 10. Supervivencia según sexo en pacientes trasplantados hepáticos ($p = 0,29$).

Se ha analizado la supervivencia libre de enfermedad asociada a la edad del receptor, para ello se ha dividido la muestra en dos grupos. Los pacientes de 57 años o menos (54%) y aquellos mayores de 57 años (30,8% en la serie 2 y 15,1% en la serie 1)

El intervalo libre de enfermedad para los pacientes \leq a 57 años es de $213,5 \pm 12,7$ meses, mientras que para pacientes mayores de 57 años es de $177,9 \pm 9,6$ meses en nuestra serie no es estadísticamente significativo ($p = 0,96$). El análisis de supervivencia de los pacientes según edad del receptor se muestra en la Figura 11.

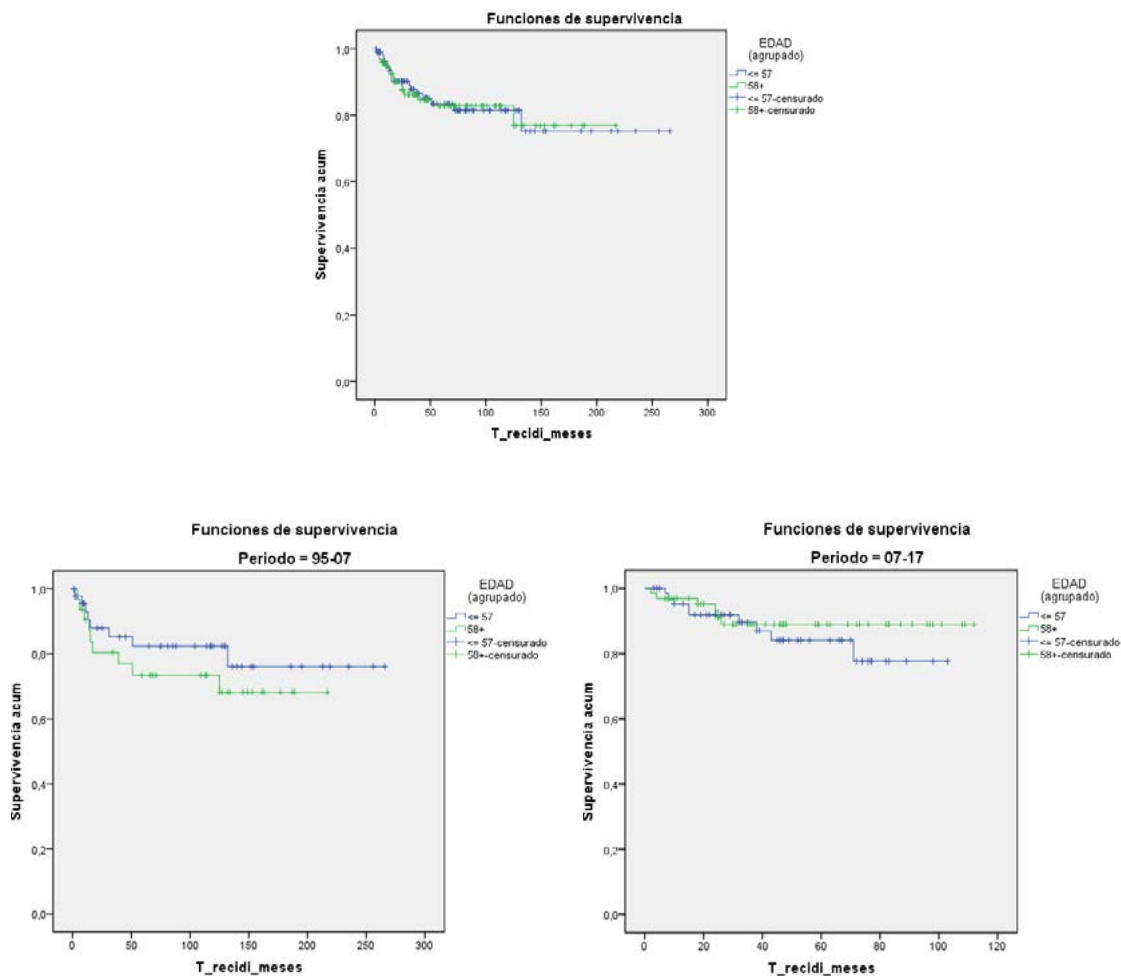


Figura 11. Supervivencia de los pacientes según la edad del receptor en ambas series. Arriba por edades en el total de la muestra. Abajo izquierda Serie 1. Abajo derecha Serie 2.

La supervivencia a 1, 3 y 5 años se refleja en la Tabla 12, no apreciando diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,96$.

Tabla 12. Supervivencia LE acumulada a 1, 3 y 5 años en los periodos según la edad del receptor en los diferentes periodos.

	Edad	1 año	3 años	5 años
Serie 1 (80)	≤ 57 años	93%	85,3%	82,4%
	>57 años	90,5%	80,5%	73,5%
Serie 2 (131)	≤ 57 años	95,2%	89,6%	84,1%
	>57 años	96,9%	88,9%	88,9%
Total (211)	≤ 57 años	94,3%	87,8%	83,5%
	> 57 años	94,8%	86,3%	82,9%

En el análisis de supervivencia según los periodos estudiado se observa que mientras en la serie 1 los pacientes ≤ 57 años tienen una supervivencia superior a pacientes de más de 57 años, no significativa, en la serie 2 con menor tiempo de seguimiento, la supervivencia es mayor para pacientes mayores de 57 años (Figura 17). No es estadísticamente significativa ($p=0,91$).

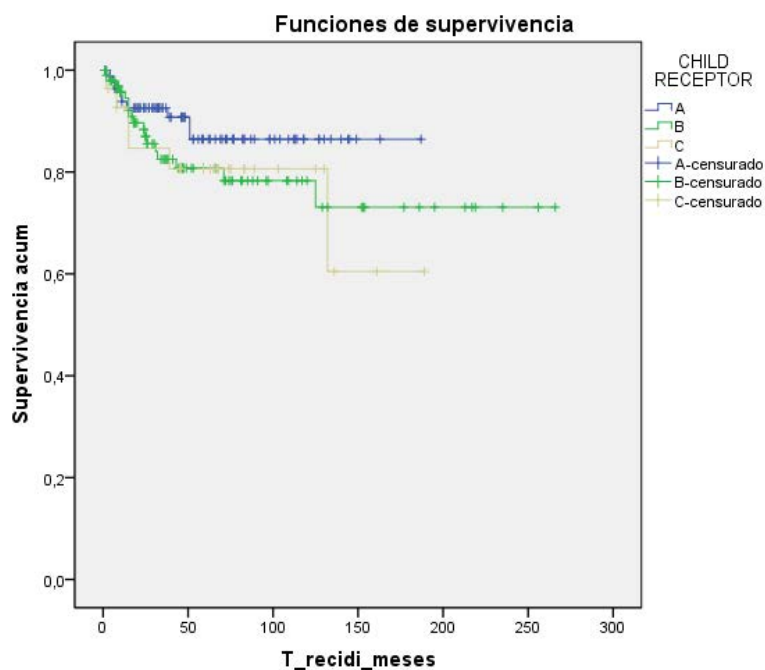
Al analizar la influencia del grupo sanguíneo del receptor en la recidiva tumoral hemos dividido a los pacientes según el grupo sanguíneo (A, B, AB y O) obviando el Rh. En la siguiente tabla se describe el número de recidivas tumorales según los diferentes grupos sanguíneos.

Tabla 13. Distribución de las recidivas tumorales en los grupos sanguíneos del receptor.

Grupos	Nº total	Nº de recidivas	Porcentaje
O	74	11	14,9%
B	29	6	20,7%
A	98	14	14,3%
AB	10	1	10%
Global	211	32	15,2%

Aunque existe un mayor porcentaje de recidivas en los pacientes con grupo sanguíneo B (que supera el 20%) esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,91$).

Se ha analizado la supervivencia libre de enfermedad según el CHILD con el que el paciente entraba en lista de espera quirúrgica para el TH hepático dividido en Child A, B o C ilustrado en la Figura 12 y representando la supervivencia libre de enfermedad en los tres grados de función hepática al año, 3 años y 5 años.



		Total	1 año [n(%)]	3 años [n(%)]	5 años [n(%)]	p
CHILD A	Pacientes	85	79 (92,6)	77 (90,8)	73 (86,4)	0,32
	Recidivas	9				
CHILD B	Pacientes	98	93 (94,5)	81 (82,5)	79 (80,7)	
	Recidivas	17				
CHILD C	Pacientes	28	26 (92,7)	24 (84,7)	22 (80,6)	
	Recidivas	6				

Figura 12. Supervivencia LE según el grado CHILD.

Aunque la supervivencia libre de enfermedad es peor para los paciente con mala función hepática (CHILD B y C) tal y como se aprecia en la gráfica no existen diferencias estadísticamente significativas $p=0,32$ según el CHILD del receptor de forma global.

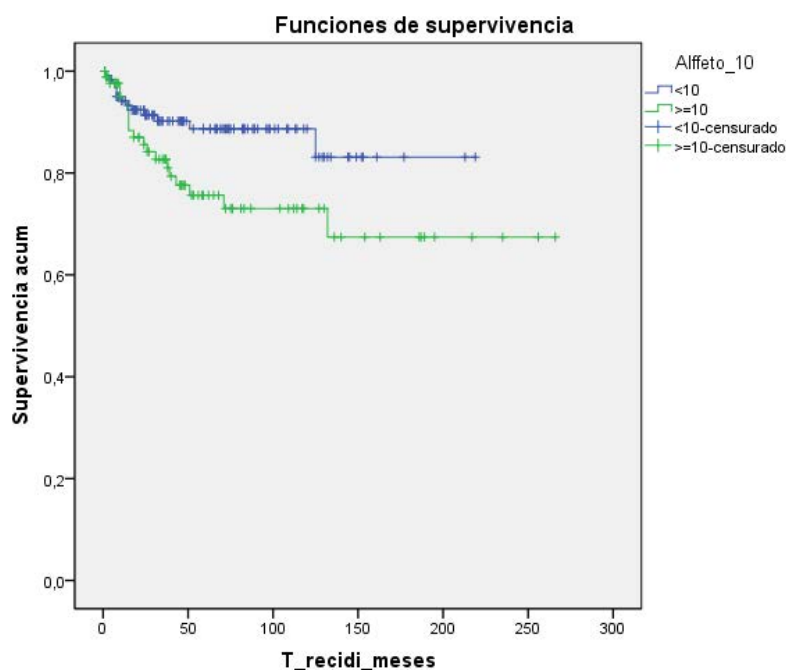
Se han dividido los pacientes según el grado de CHILD A,B y C dentro de las series 1 y 2 del estudio, al analizar la tabla 14 se encuentran de forma global un mayor número de recidivas en los pacientes con peor CHILD sin alcanzar significación estadística. Al analizar los datos por etapas muestra que existe un mayor número de recidivas en los CHILD C en la primera etapa y en los CHILD B en la segunda, esta diferencia del mismo modo no es significativa ($p = 0,051$).

Tabla 14: Porcentaje de recidivas tumorales según el grado CHILD del receptor.

	CHILD Receptor	Nº total	Nº de recidivas	Porcentaje
Serie 1(80)	A	27	6	22,2%
	B	39	6	15,4%
	C	15	5	33,3%
		81	17	21%
Serie 2(131)	A	58	3	5,2%
	B	59	11	18,6%
	C	13	1	7,7%
		130	15	11,5%
Total(211)		211	32	15,2%

- Alfa-fetoproteína

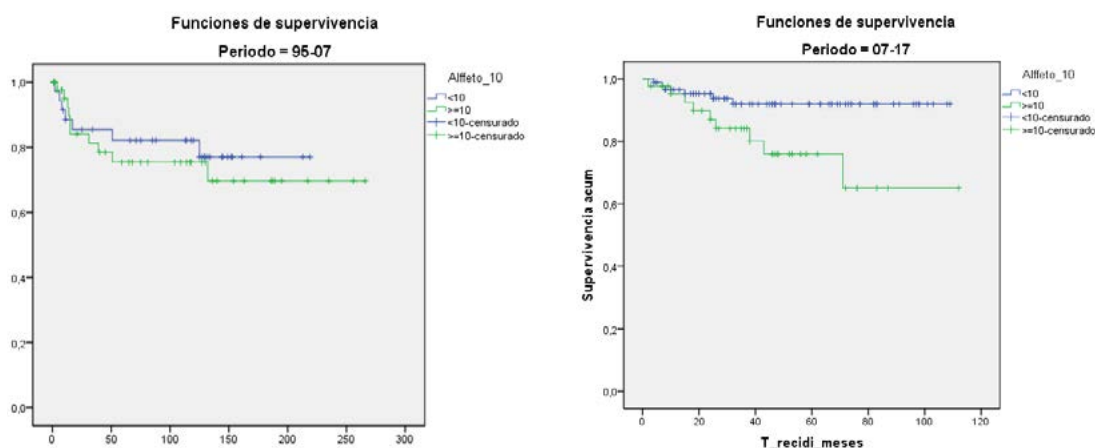
Se han analizado los niveles de Alfa-fetoproteína basal y su relación con la recidiva tumoral, para ello se han agrupado los pacientes en aquellos con niveles inferiores a 10 ng/ml (123 pacientes) y aquellos con niveles igual o superior a 10 ng/ml (88 pacientes). Existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,032$) entre el índice de recidiva tumoral y unos niveles de Alfa-fetoproteína igual o mayor a 10 ng/ml en toda la serie. Las supervivencias se reflejan en la Figura 20.



AFP	1 año	3 años	5 años
<10 ng/ml	94,2%	90,2%	88,7%
≥ 10 ng/ml	95,0%	82,7%	75,6%

Figura 13. Relación de los niveles de Alfa-fetoproteína basal con la supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años ($p=0,032$).

Al analizar los resultados de forma independiente en las distintas etapas apreciamos que se mantiene la diferencia estadísticamente significativa en la segunda serie ($p=0,018$) que asocia más recidivas a los niveles más elevados de Alfa-fetoproteína, sin embargo en la primera serie no existen diferencias estadísticamente significativas. Las gráficas de supervivencia LE están reflejadas en la Figura 14.

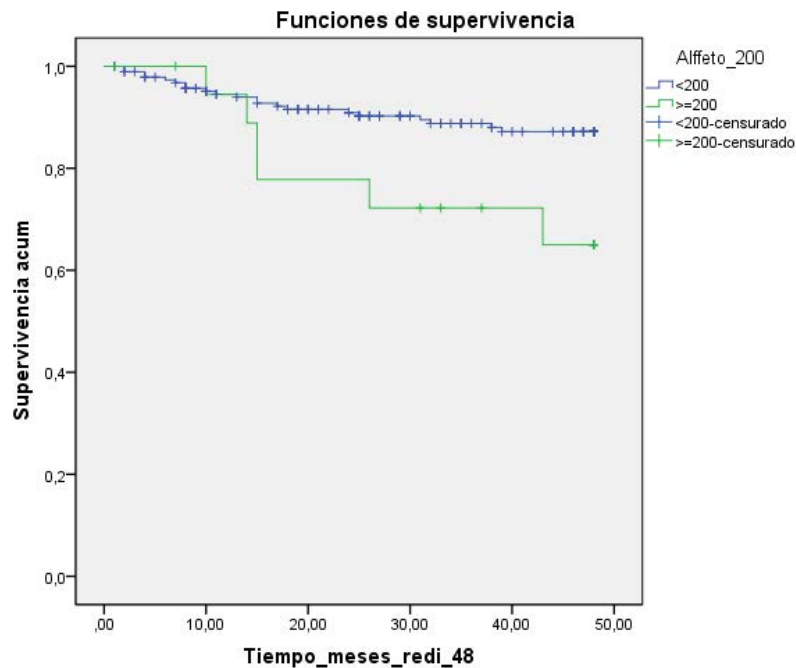


	AFP	1 año	3 años	5 años
Serie 1 (80)	<10 ng/ml	88,5%	85,4%	82,1%
	≥ 10 ng/ml	94,9%	81,3%	75,5%
Serie 2 (131)	<10 ng/ml	96,5%	93,7%	91,9%
	≥ 10 ng/ml	95,1%	84,1%	75,9%

Figura 14. Relación de los niveles de Alfa-fetoproteína basal con la supervivencia libre de enfermedad por series y supervivencia LE a 1, 3 y 5 años ($p=0,018$).

Para ampliar el estudio de la Alfa-fetoproteína y su valor predictivo de recidiva de HCC se han dividido los pacientes según sus cifras en aquellos con niveles inferiores a 200 ng/ml y los que presentaron cifras superiores a 200 ng/ml antes del trasplante. A pesar de que esa cifra no presenta una asociación estadísticamente significativa con la recidiva tumoral, se encuentra cercana a la significancia ($p=0,058$).

Hemos analizado la influencia de este marcador en la recidiva precoz encontrando una asociación positiva y un valor estadísticamente significativo con una $p=0,018$.



AFP	1 año	3 años	5 años
<200 ng/ml	94,5%	92,2%	85,2%
≥ 200 ng/ml	94,4%	72,2%	65,0%

Figura 15: Supervivencia LE. en relación con niveles de Alfa-fetoproteína divididos en 2 grupos con niveles < y ≥ a 200 ng/ml y supervivencia LE. a 1, 3 y 5 años según niveles de alfa-fetoproteína.

Al analizar la supervivencia de los pacientes según los niveles de alfafetoproteína \geq o $<$ de 200 apreciamos que existe una mayor supervivencia en los pacientes con niveles inferiores a 200 con diferencia estadísticamente significativa mayor. El 30% de los pacientes con niveles de Alfa-fetoproteína superior o igual a 200 ng/ml presentaron recidiva del HCC, mientras que en el grupo con niveles inferiores a 200 ng/ml solo el 13,6% de los pacientes sufrieron la recidiva.

Para estudiar la sensibilidad y especificidad de los niveles de Alfa-fetoproteína como prueba diagnóstica de recidiva tumoral precoz hemos realizado una curva de ROC que muestra un área bajo la curva de 0,65 y un error típico de 0,05.

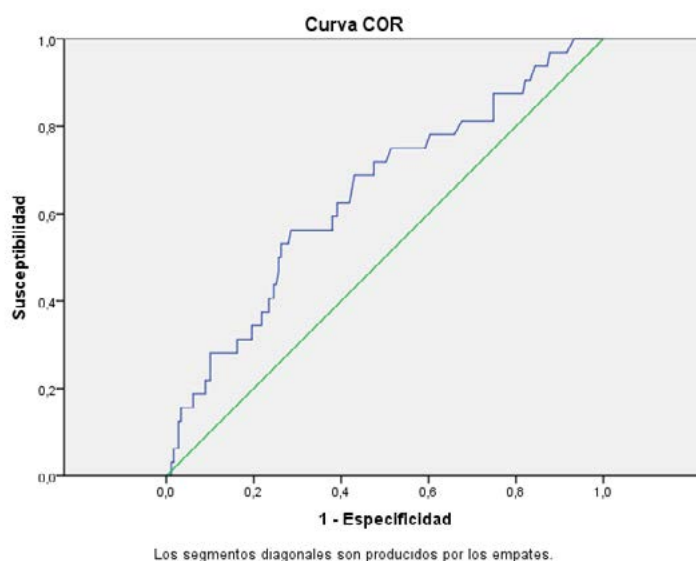


Figura 16. Curva de COR que refleja la Sensibilidad y Especificidad de la Alfa-fetoproteína para la recidiva tumoral

El análisis de la misma nos permite describir el valor de la Alfa-fetoproteína como estimador de recurrencia de la enfermedad en pacientes trasplantados hepáticos.

Tabla 15. Características de los niveles de AFP como marcador de recidiva.

		IC 95%	
Sensibilidad	18,8%	8,9%	a 35,3%
Especificidad	92,2%	87,3%	a 95,3%
Valor predictivo positivo	30,0%	14,5%	a 51,9%
Valor predictivo negativo	86,4%	80,8%	a 90,5%
Proporción de falsos positivos	7,8%	4,7%	a 12,7%
Proporción de falsos negativos	81,3%	64,7%	a 91,1%

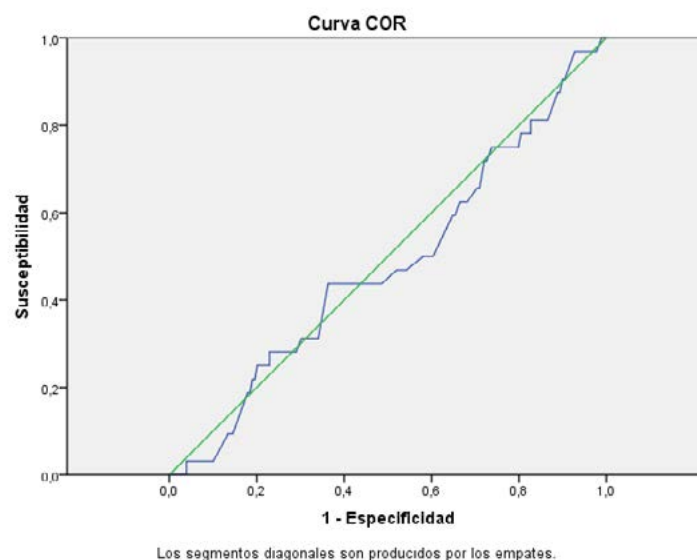
- Factores analíticos y serología del receptor

Se ha analizado el índice neutrófilo-linfocito en los valores medios de las últimas analíticas previas al trasplante hepático y se ha asociado a la recidiva tumoral. Para el correcto análisis de la muestra se ha dividido a la población en estudio en tres grupos homogéneos según el índice NL $\leq 1,73$, entre 1,74 y 3,58 y $> 3,59$ contabilizando el número de recidivas en cada grupo.

Tabla 16. Distribución de las recidivas de HCC según los niveles N-L agrupados.

IndiceNL (agrupado)	Nº total	Nº de recidivas	Porcentaje
≤ 1,73	71	10	14,1%
1,74 - 3,58	70	10	14,3%
3,59+	70	12	17,1%
Global	211	32	15,2%

No se han encontrado asociación estadísticamente significativa entre el índice NL y las recidivas tumorales en nuestra serie ($p=0,56$) aunque se aprecia mayor recidiva a mayor índice N/L. Se ha realizado una curva de ROC hallando un área bajo la curva de 0,48 con un error típico de 0,6 expresando un escaso valor predictivo.

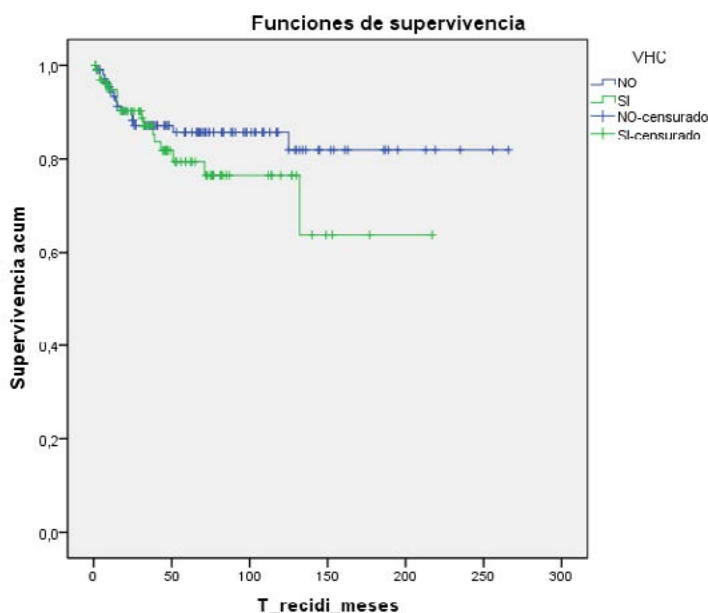
**Figura 17.** Curva de COR que analiza la Sensibilidad y la Especificidad del índice Neutrofilolinfocitario para la recidiva tumoral.

Se ha valorado la influencia de los niveles de plaquetas previas a la cirugía en la recidiva tumoral, se han dividido en pacientes con niveles superiores inferiores a $100.000 \times 10^9/L$ y aquellos con niveles igual o superiores a $100.000 \times 10^9/L$. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de recidivas ($p=0,34$). De mismo modo se han analizado los niveles de plaquetas en ambas series 1 y 2, no encontrando asociación estadísticamente significativa entre los niveles de plaquetas previas al trasplante y la recidiva tumoral ($p=0,92$). Tampoco se ha encontrado asociación usando diferentes cifras como punto de corte.

Con respecto a los antecedentes médicos de los receptores, se ha analizado de forma independiente la relación entre factores de riesgo cardiovasculares y la recidiva tumoral no encontrando relación estadísticamente significativa. La relación entre HTA y recidiva tumoral presenta una $p=0,27$, para la DM $p=0,48$, para la dislipemia $p=0,79$, para la HTP $p=0,98$ y para la insuficiencia renal $p=0,93$.

Se han analizado las serologías de los pacientes previas a las intervenciones, no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de VHC y recidiva tumoral con una $p=0,26$ reflejado en la Figura 18.

La supervivencia a 1, 3 y 5 años de la muestra es de 95,3, 87,1 y 85,7% respectivamente en pacientes VHC- y de 94,7, 87,1 y 79,5% respectivamente en pacientes VHC+.

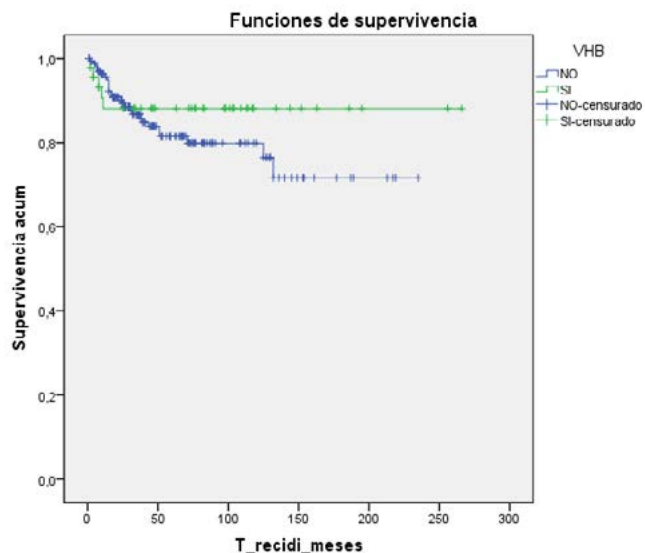


	Serie 1 (80)		Serie 2 (131)		Total (211)	
	N (%)	Rec (%)	N (%)	Rec (%)	N (%)	Rec (%)
VHC +	34 (42)	9 (28,1)	66 (50,8)	8 (25)	100 (47,4)	17
VHC -	47 (58)	8 (25)	64 (49,2)	7 (21,8)	111 (52,6)	15

Figura 18. Relación de la recidiva tumoral en pacientes con sin VHC por series.

Al dividir los antecedentes de VHC en las series 1 y 2 y analizarlo de forma diferente tampoco se obtienen datos estadísticamente significativos con una $p=0,2$ y de 0,66 respectivamente.

Con respecto al virus VHB no existe una relación estadísticamente significativa entre su serología positiva pretrasplante y el riesgo de recidiva tumoral con una $p=0,33$.



Hepatitis B	1 año	3 años	5 años
VHB-	96,2%	90,8%	81,5%
VHB+	90,6%	88,1%	88,1%

Figura 19. Relación de la recidiva tumoral en pacientes con y sin VHB.

Se han analizado los porcentajes de recidivas en los pacientes según su serología para el VHC y VHB de forma global y por etapas y se ha reflejado en la Tabla 17.

Tabla 17. Porcentaje de recidivas según las serologías por etapas.

Recidivas	Serie 1 (80)		Serie 2 (131)		Total (211)	
	VHC+	VHC-	VHC+	VHC-	VHC+	VHC-
	26,4%	17%	17%	13,5%	12,1%	10,9%
	VHB+	VHB-	VHB+	VHB-	VHB+	VHB-
	17,4%	22,4%	11,1%	16,2%	4,5%	12,9%

Al dividirlo por Serie 1 y B y analizarlo de forma independiente tampoco se obtiene significancia estadística con una $p=0,76$ y $0,17$ respectivamente.

Al comparar del mismo modo la serología para los virus Epstein-barr y CMV no se obtiene significancia estadística entre su positividad y la recidiva tumoral con una $p= 0,39$ para el VEB y de $0,16$ para el CMV.

5.3.2 Factores relacionados con el donante

No se han encontrado influencia estadísticamente significativa de la edad del donante con la recidiva tumoral. Los datos de la edad expresados gráficamente en la Figura 20 presentan una media de los donantes en los pacientes sin recidiva de $52,9 \pm 15,8$ años con una mediana de 56 años. En los pacientes con recidiva tumoral presentaban una media de $53,3 \pm 17$ con mediana de 56,6 ($p=0,88$).

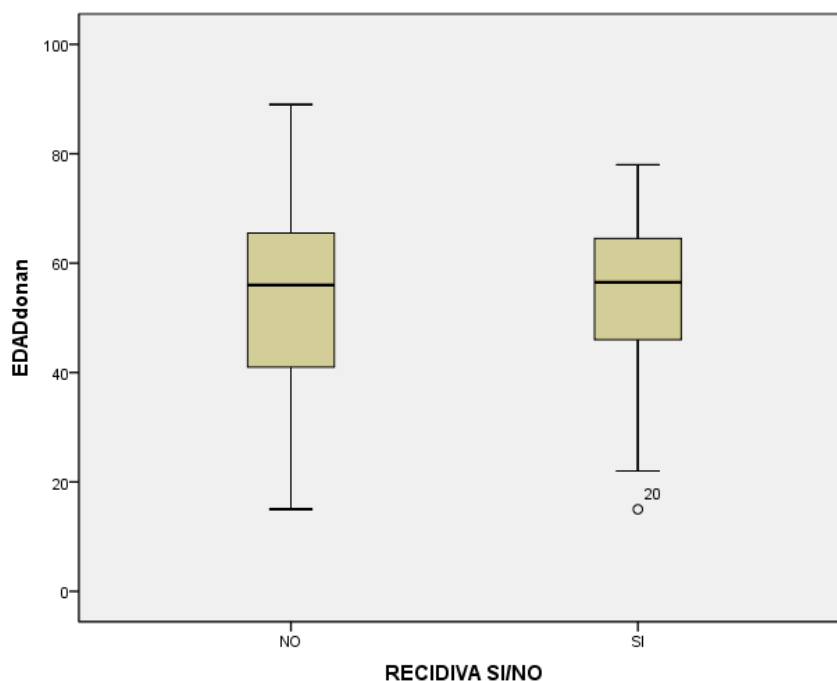
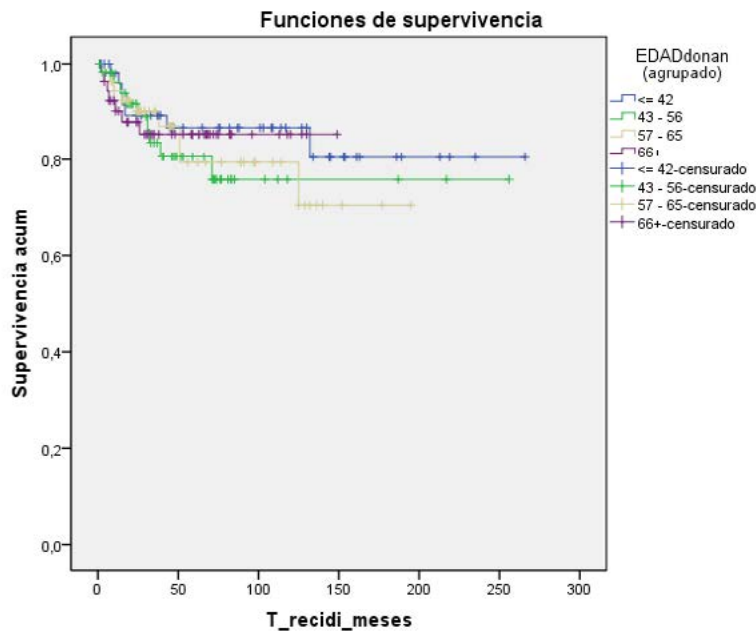


Figura 20. Mediana de edad en los donantes y su relación con la presentación de recidiva tumoral.

Tabla 18. Distribución de las recidivas tumorales en los diferentes grupos de edad.

Edad donante	Nº total	Nº de recidivas	Porcentaje
≤ 42	54	7	13%
43 - 56	52	9	17,5%
57 - 65	53	9	17%
66+	52	7	13,5%
Global	211	32	15,2%

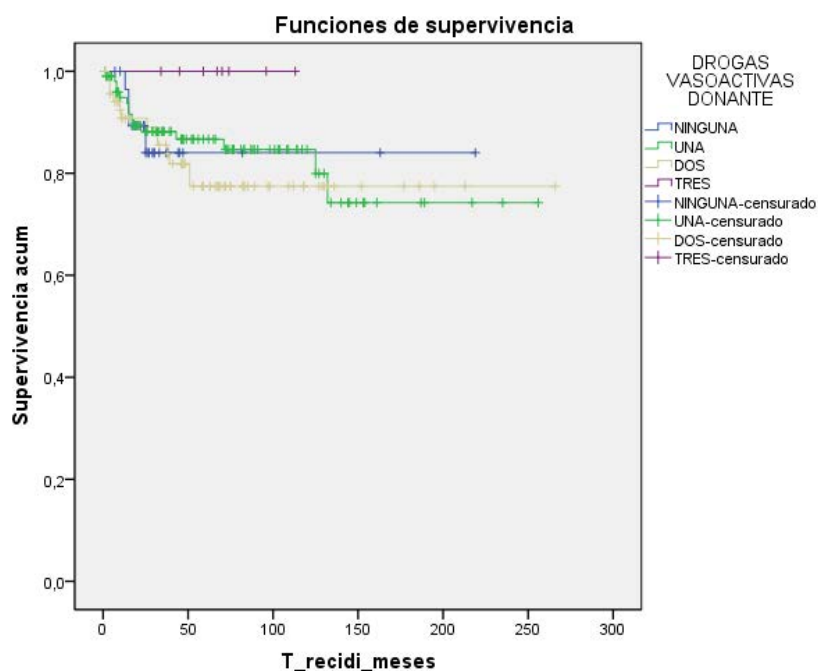
Al analizar la supervivencia (Kaplan-Meier Figura 21) se han dividido en cuatro grupos homogéneos de edad según la edad del donante. El primer cuartil de pacientes menores de 42 años, el segundo cuartil los comprendidos entre 43 y 46 ambos inclusive, el tercero de 57 a 65 años ambos inclusive y por último los pacientes con 66 años o más. En las comparaciones globales (long Rank) no existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en los diferentes grupos de edad ($p = 0,83$).



Edad	Mediana	1 año(%)	3 años(%)	5 años(%)	p
<42	>266	97,9	89,2	86,7	0,82
43-56	>256	95,9	83,6	80,6	
57-65	>195	94,3	90,1	79,4	
≥ 66	>149	90,1	85,3	85,3	

Figura 21. Supervivencia de los receptores según 4 grupos de edad del órgano donante.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según el número de drogas usadas en las dos series en el momento del trasplante con una $p = 0,46$ como muestra la Figura 32.



Nº de drogas	1 año(%)	3 años(%)	5 años(%)	p
Ninguna	96,3	84	84	0,52
Una	94,8	88,2	86,7	
Dos	90,8	77,4	77,4	

Figura 22. Supervivencia en pacientes trasplantados según la necesidad de drogas vasoactivas del donante.

No existen diferencias en el índice de recidivas encontrados en los grupos divididos según número de drogas vaso activas de forma global ni en los distintos periodos estudiados.

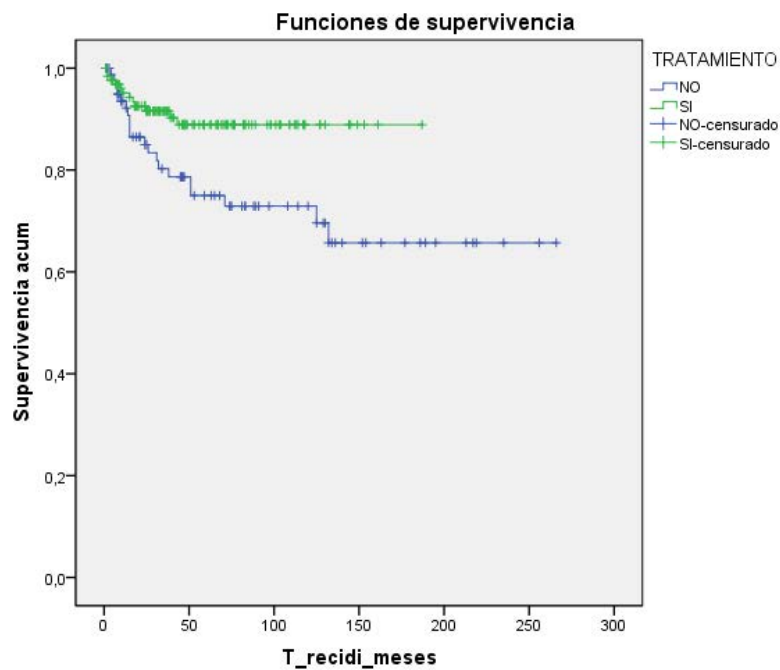
5.3.3 Factores relacionados con el tratamiento en lista

Se ha analizado la relación entre el tratamiento en lista de espera y la recidiva de HCC. El análisis estadístico refleja en el grupo de pacientes con tratamiento en lista (128 pacientes) un 9,3% de recidivas (12 pacientes) mientras que en grupo de pacientes que no recibieron tratamiento en lista (83 pacientes) un 24% de recidivas (20 pacientes) encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p=0,004$).

Tabla 19. Incidencia de recidiva tumoral en pacientes con y sin tratamiento en lista en las diferentes series de estudio

Periodo	Tratamiento en lista	Nº total	Nº de recidivas	Porcentaje Recidivas
Serie 1 (80)	NO	52	13	25,0%
	SÍ	29	4	13,8%
	Global	81	17	21,0%
Serie 2 (131)	NO	31	7	22,6%
	SÍ	99	8	8,1%
	Global	130	15	11,5%
Total (211)	Global	211	32	15,2%

Se ha relacionado el tratamiento en lista con la supervivencia libre de enfermedad encontrando asociación estadísticamente significativa $p=0,012$. En la Figura 23 se aprecia el impacto del tratamiento en lista con la recidiva tumoral.

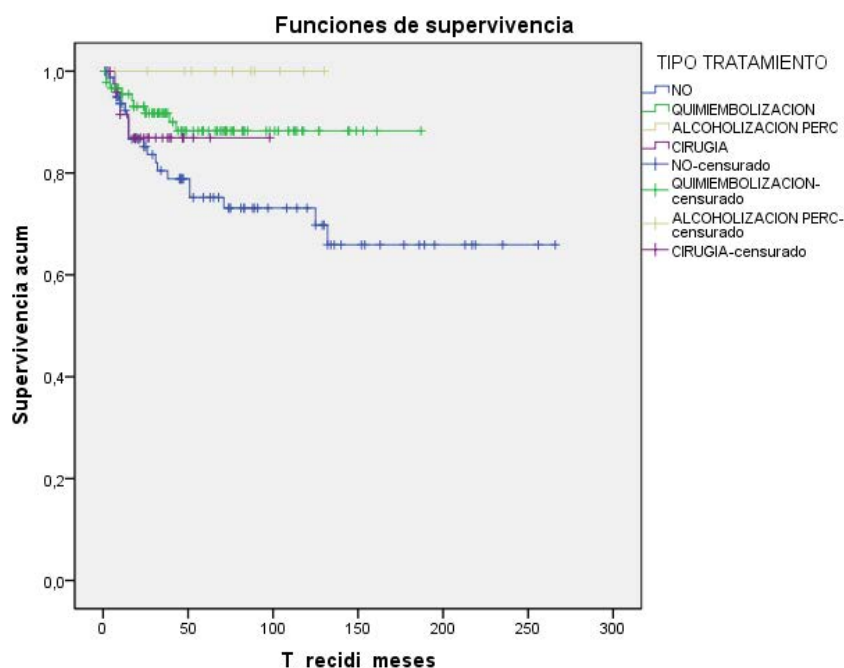


Superv LE	1 año	3 años	5 años
Sin tto	93,6%	80,2%	75,0%
Con tto	96,8%	91,6%	88,9%

Figura 23. Relación de la supervivencia LE en los grupos con y sin tratamiento en lista de espera.

En el análisis de supervivencia libre de enfermedad según se haya realizado tratamiento en lista del HCC de los pacientes trasplantados apreciamos que existe una mayor supervivencia en los pacientes que han recibido tratamiento tanto de forma global como en las distintas etapas estudiadas, siendo mayor en la serie 2 ($p=0,039$).

Se han dividido los tratamientos en lista según el tipo de tratamiento y se han analizado de forma conjunta su relación con la supervivencia libre de enfermedad. Los resultados no son estadísticamente significativos ($p=0,06$) no encontrando diferencias entre el tipo de tratamiento en lista (Quimioembolización, Alcoholización y Ablación con radiofrecuencia) y la supervivencia libre de enfermedad (Figura 24).



Tto LE	1 año	3 años	5 años
No	93,6%	78,9%	69,8%
Quimioemb	95,5%	91,8%	88,3%
Alcoholiz	100%	100%	100%
Radiofrecuencia	96,1%	92,4%	83,9%
Cirugía	91,5%	86,9%	86,9%

Figura 24. Relación de la supervivencia libre de enfermedad con los diferentes tipos de tratamiento en lista de espera.

Al dividir el análisis en las series 1 y 2 según el periodo los resultados son del mismo modo no significativos con una $p=0,59$ en la serie 1 y $p=0,14$ en la serie 2.

Se ha analizado la relación entre el tratamiento en lista de espera y la recidiva de HCC precoz o tardía encontrando una asociación estadísticamente significativa con una $p=0,003$. Los pacientes con tratamiento no solo presentan un número menor de recidivas, sino que además se concentran en un tiempo precoz disminuyendo las recidivas tardías con respecto a pacientes sin tratamiento (Tabla 20)

Tabla 20. Relación entre el tratamiento en lista de espera y la presencia de recidivas tumorales precoces o tardías.

Tratamiento	Recidiva			Total
	No	Precoz	Tardía	
No [n(%)]	63 (75,9)	5 (6,1)	15 (18,1)	83 (39,3)
Si [n(%)]	116 (90,1)	7 (5,1)	5 (3,9)	128 (60,7)
Total [n(%)]	179	12	20	211

Hemos realizado una regresión de Cox comparando la supervivencia en pacientes con y sin tratamiento en lista con respecto al tiempo libre de enfermedad en meses, los resultados han resultado estadísticamente significativos con una $P=0,015$. El Hazard Ratio muestra que los pacientes que no reciben tratamiento en lista de espera tienen un promedio 2,37 veces más riesgo de presentar recidivas de HCC en su seguimiento con una $p=0,029$.

5.3.4 Factores relacionados con la técnica quirúrgica

Se han analizado las diferentes soluciones de preservación usadas para los órganos donados y se han relacionado con la recidiva de HCC no encontrando relación estadísticamente significativa para los mismos ($p=0,77$).

Tabla 21. Relación entre la solución de preservación y la recidiva tumoral

Solución preservación	Recidiva		Total
	No	Si	
Wisconsin [n(%)]	105	20	125
	(84)	(16)	(59,2)
Celsior [n(%)]	61	9	70
	(87,1)	(12,8)	(33,2)
Custodiol [n(%)]	13	3	16
	(81,2)	(18,7)	(7,6)
Total	179	32	211

Se ha relacionado el tiempo de isquemia fría con el riesgo de recidiva tumoral, para ello se han dividido en isquemias igual/menores a 6 horas y el resto de paciente con más de 6 horas de isquemia fría. Puede existir una relación entre recidiva y tiempo, a pesar de no ser significativa ($p=0,07$) la recidiva sucedió en el grupo de pacientes con isquemia >6 horas en 20 pacientes (19,8%) y en el grupo con isquemia < 6 horas en 12 pacientes (10,9%).

Tabla 22. Relación entre el tiempo de el tiempo de isquemia fría y la recidiva tumoral

Tiempo de isquemia fría	Recidiva		Total
	No	Sí	
>6 h [n(%)]	98 (89)	12 (10,9)	110 (51,1)
≤ 6h [n(%)]	81 (80,2)	20 (19,8)	101 (47,9)
Total	179	32	211

Características más específicas como la realización de Piggy Back o no, la colocación de tubo en T en la vía biliar o el tipo de anastomosis biliar no han demostrado en nuestra serie influencia en la recidiva de hepatocarcinoma con una $p= 0,07, 0,11$ y $0,39$ respectivamente.

Se ha analizado la presencia de trombosis portal durante la cirugía del trasplante y su relación con la recidiva tumoral no encontrando significación estadística ($p= 0,77$).

Se ha analizado el diagnóstico de rechazo hepático, el grado del mismo confirmado mediante biopsia. Ninguno de los factores mencionados parece presentar una asociación estadísticamente significativa para la recidiva de HCC ($p=0,35$).

Se han analizado las necesidades de transfusión de hemoderivados:

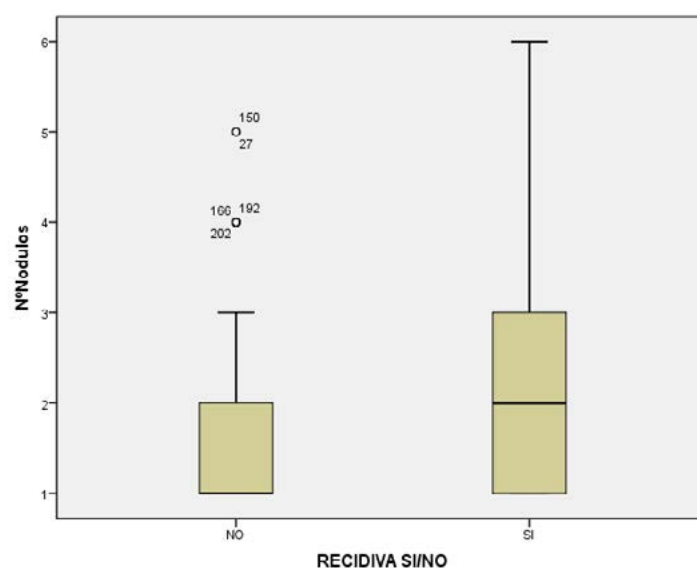
Con respecto a la transfusión de hematíes se ha descrito una media de 3 bolsas de sangre con una desviación típica de 0,3 bolsas en los pacientes sin recidiva de HCC. Para los pacientes con recidiva la necesidad de hematíes fue de 3,8 bolsas con una desviación típica de 0,9. Las diferencias no son estadísticamente significativas como se aprecian en la gráfica.

Con respecto a la transfusión de plaquetas se ha obtenido una media de 2,1 bolsas con una desviación típica de 0,3 bolsas en los pacientes sin recidiva tumoral. Para los pacientes que presentan recidiva del HCC las necesidades fueron de 2,2 bolsas con una desviación típica de 0,7 bolsas. Las diferencias entre medias no presentan una relación estadísticamente significativa.

Por último se han analizado las necesidades de transfusión de plasma en los pacientes de nuestra serie. Los pacientes sin recidiva tumoral requirieron un total de 2,7 bolsas con una desviación típica de 0,5 bolsas. Sin embargo los pacientes que presentaron recidiva del HCC necesitaron una media de 4,1 bolsas de plasma con una desviación típica de 1,1 bolsas. Las diferencias para la transfusión de plasma presentan significación estadística ($p=0,015$) que muestra una relación entre la recidiva tumoral en pacientes con mayores necesidades de plasma.

5.3.5 Factores relacionados con la histología tumoral

Se han estudiado las características tumorales y se han relacionado con la recidiva tumoral. Hemos comparado el número de nódulos en el explante con la recidiva, en los pacientes sin recidiva los hígados presentaban una media de $1,5 \pm 0,06$ nódulos, el promedio es de 1 nódulo con un p75 de 2 nódulos. Los pacientes con recidiva presentaban en el explante una media de $2,3 \pm 0,27$ nódulos, el promedio de nódulos fue de 2 con un p75 de 3 nódulos. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p=0,002$).

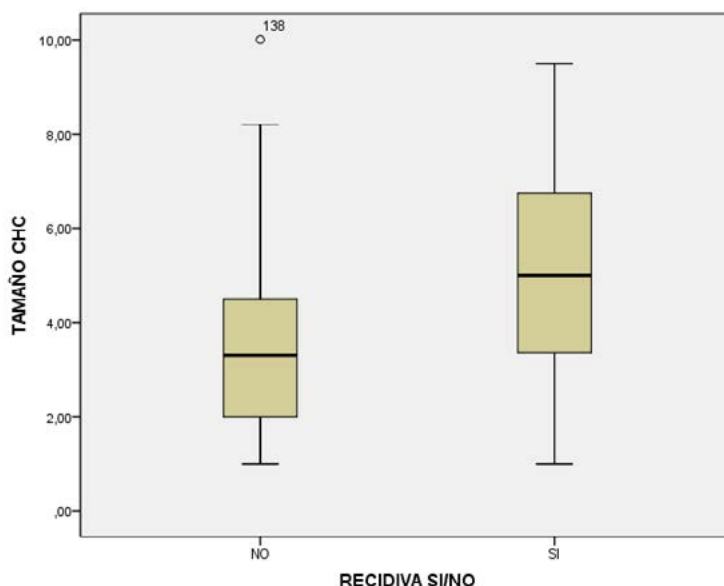


Número de nódulos	Recidiva		Total	p
	No	Si		
> 2nódulos [n(%)]	20 (64,5)	11 (35,5)	31 (14,6)	<0,001
≤2 nódulos [n(%)]	159 (88,3)	21 (11,6)	180 (85,3)	

Figura 25. Relación entre la mediana de nódulos hallados en el explante en pacientes con y sin recidiva tumoral

Se relacionó la recidiva de HCC con el número de nódulos ($p < 0,001$) reflejando una Hazard ratio de 1,6. Si en el explante se hallan más de 2 nódulos es 1,6 veces más probable presentar una recidiva de HCC que si se presentan 2 o menos nódulos. (HR 1,6 (IC 95% 1,3-2,1, $p < 0,001$)). En la figura 25 se refleja la diferencia de porcentajes de recidiva según el número de nódulos.

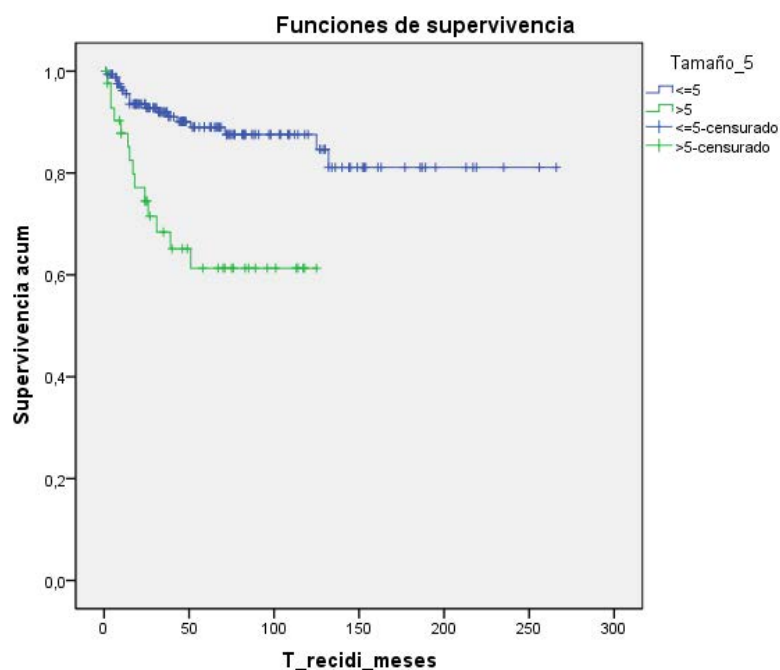
Del mismo modo se ha analizado el tamaño tumoral total y su relación con la recidiva tumoral del HCC. El tamaño tumoral total en los pacientes que no presentaron recidiva fue de 3,5 cm con una desviación típica de 0,1 cm, la p50 fue de 3,3 cm con una p25-75 de 2-4,5 cm. El tamaño tumoral total en los pacientes con recidiva tumoral fue de 5,1 cm con una desviación típica de 0,4 cm, la p50 ha sido de 5 cm y p25-75 de 3,3-6,8 cm. Las diferencias entre ambos grupos han sido estadísticamente significativas ($p < 0,001$).



Tamaño	Recidiva		Total	p
	No	Si		
≤ 5cm [n(%)]	150 (89,2)	18 (10,7)	168 (79,6)	<0,001
> 5cm [n(%)]	29 (67,4)	14 (32,5)	43 (20,4)	

Figura 26. Relación entre la mediana de tamaño tumoral medido en el explante en pacientes con y sin recidiva tumoral

Estudiamos la supervivencia libre de enfermedad según el tamaño tumoral, para ello se han dividido a los pacientes según el tamaño tumoral total en aquellos con un tamaño menor o igual a 5 cm y el resto con tamaño superior a 5 cm. La media de supervivencia en los pacientes con tumores más pequeños es de $227,5 \pm 9$ meses, para los pacientes con más de 5 cm la supervivencia media es de $84,6 \pm 8,6$ meses. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$). La recidiva según el tamaño se refleja en la Figura 27.



Tamaño tumoral	1 año	3 años	5 años
≤ 5cm	96,2%	92,0%	89,0%
> 5cm	87,9%	68,4%	61,3%

Figura 27. Relación entre el tiempo libre de enfermedad y el tamaño tumoral medido en el explante.

Del mismo modo se ha buscado significancia estadística con respecto al tamaño dividiendo la muestra en las series 1 y 2 de estudio. Los resultados son significativos con una p de 0,005 en la serie 1 y de 0,01 en la 2 (tabla 23).

Tabla 23. Recidiva según el tamaño tumoral por series.

Tamaño tumoral	Recidiva Serie 1 (80)		Recidiva Serie 2 (131)	
	NO	SI	NO	SI
≤ 5cm [n(%)]	50 (84,7)	9 (15,3)	100 (91,7)	9 (8,3)
> 5cm [n(%)]	14 (63,6)	8 (36,4)	15 (71,4)	6 (28,6)
Total	64	17	115	15

El análisis de supervivencia mediante la regresión de COX muestra una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral >5 cm y la recidiva (HR 3,84, IC 95% 1,88-7,84 p<0,001).

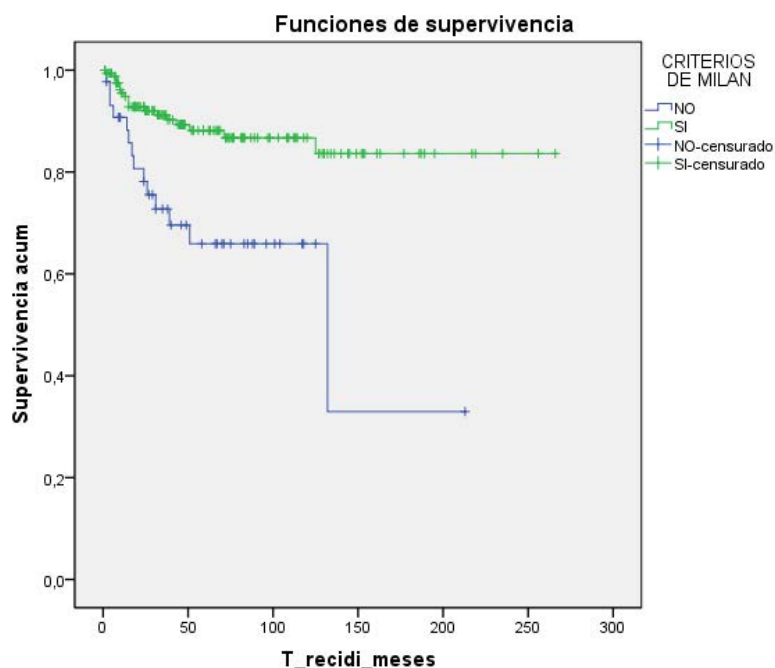
Se han estudiado los criterios de Milán, comparando los pacientes que cumplían los criterios y no, relacionándolos con la recidiva tumoral.

Tabla 24. Relación entre el cumplimiento de los criterios de Milán y la recidiva tumoral.

Criterios de Milán	Recidiva		Total
	No	Sí	
No [n(%)]	31(68,9)	14(31,1)	45(21,3)
Si [n(%)]	148(89,2)	18(10,8)	166(78,7)
Total	179	32	211

Del total de pacientes que no cumplían los criterios de Milán (45) un 31,1 % presentaron recidiva tumoral durante el seguimiento (14 pacientes), mientras que sólo ocurrió en un 10,8% (18 de 166) de los pacientes que sí cumplían criterios en el explante. Las diferencias en estos dos grupos son estadísticamente significativas ($p=0,001$).

Al comparar el cumplimiento de los criterios de Milán con la supervivencia libre de enfermedad se obtienen resultados estadísticamente significativos ($p<0,001$).



Criterios de Milán	1 año	3 años	5 años
Si	95,5%	91,2%	88,2%
No	90,7%	72,7%	65,9%

Figura 28. Relación entre la supervivencia libre de enfermedad y el cumplimiento de los criterios de Milán($p<0,001$).

Del mismo modo se ha analizado la supervivencia libre de enfermedad asociada a los criterios de Milán en las dos series de estudio 1 y 2. Las diferencias son estadísticamente significativas para la serie 1 ($p=0,005$), sin embargo no lo son para la serie 2 ($p=0,066$).

Tabla 25. Supervivencia libre de enfermedad en meses según el cumplimiento de criterios de Milán por series.

	Criterios de Milán	Media superv	Error típico	Límite inferior	Límite superior	p
Serie 1 (80)	NO	113,1	24,1	66,1	160,2	0,005
	SI	226,9	12,7	202,1	251,8	
	Global	205,5	12,8	180,5	230,6	
Serie 2 (131)	NO	80,1	8,1	64,1	96,1	0,066
	SI	100,9	3,3	94,5	107,4	
	Global	98,6	3,2	92,3	104,9	
Total		214,7	8,9	197,1	232,2	

El incumplimiento de los criterios de Milán se asoció a la recidiva tumoral, el resultado con una $p=0,001$ expresa una Hazard Ratio de 0,304. Es 3,28 veces más probable tener una recidiva tumoral de HCC si no se cumplen los criterios de Milán (HR 0,3 IC 95% 0,15-0,64 $p=0,001$).

Se ha estudiado la presencia de necrosis tumoral en los hígados explantados y se ha relacionado con la recidiva del HCC.

Tabla 26. Relación entre la presencia de necrosis tumoral en el explante y la recidiva tumoral.

Necrosis	Recidiva		Total
	NO	SÍ	
No [n(%)]	84 (77)	25 (22,9)	109 (51,7)
Si [n(%)]	95 (93,1)	7 (6,8)	102 (48,3)
Total	179	32	211

Del total de pacientes sin necrosis tumoral en el explante (109) se recogieron 25 recidivas tumorales, un 22,9%. Sin embargo dentro de los pacientes con necrosis en el explante (102) se documentaron 7 recidivas tumorales, un 6,8%. Las diferencias son estadísticamente significativas con una $p=0,001$.

El análisis de la necrosis asociada a la supervivencia libre de enfermedad en las dos series del estudio 1 y 2 arroja un resultado distinto. La asociación no es estadísticamente significativa en la serie 1 con una $p=0,075$, sin embargo, si lo es en la serie 2 ($p=0,028$).

Tabla 27. Supervivencia libre de enfermedad en meses según la necrosis tumoral por series.

Necrosis		Media superv	Error típico	Límite inferior	Límite superior	p
Serie 1 (80)	NO	190,3	16,3	158,3	222,3	0,075
	SI	171,1	10,7	150,2	192,1	
	Global	205,5	12,8	180,5	230,6	
Serie 2 (131)	NO	87,1	5,8	75,6	98,5	0,028
	SI	104,6	3,2	98,4	110,9	
	Global	98,6	3,2	92,3	104,9	
Total		214,7	8,9	197,1	232,2	

Existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,005$) entre la ausencia de necrosis y la recidiva tumoral (HR 3,35 IC95% 2,1-5,9 $p=0,005$). Por lo tanto el riesgo de recidiva tumoral es 3,35 veces mayor para los pacientes sin necrosis tumoral.

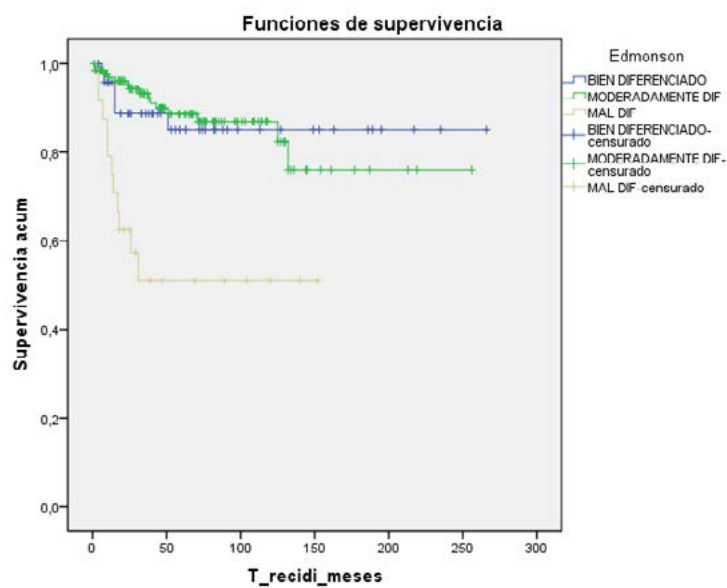
Se han analizado los grados de Edmonson y se han relacionado con la recidiva tumoral.

Tabla 28. Relación entre el grado de Edmonson en el explante y la recidiva tumoral.

Edmonson	Recidiva		Total
	No	Sí	
Bien diferenciado [n(%)]	44(88)	6(12)	50(23,7)
Moderadamente dif [n(%)]	122(89)	15(11)	137(64,9)
Mal dif [n(%)]	13(54,2)	11(45,8)	24(11,4)
Total	179	32	211

Existen diferencias estadísticamente significativas relacionadas con concentración de más recidivas tumorales en los paciente con tumores de estirpe peor diferenciada con una $p < 0,001$.

Se han relacionado los grados de Edmonson con la supervivencia libre de enfermedad, se ha hallado relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con tumor bien diferenciado es de $229,4 \pm 14$ meses, moderadamente diferenciado de $212,9 \pm 11,7$ meses mientras que en los pacientes con tumor mal diferenciado es de $84,77 \pm 14,88$ meses.



Grado Edmonson	1 año	3 años	5 años
Bien Dif.	95,7%	88,7%	85,0%
Moderadamente Dif.	96,9%	93,3%	88,6%
Mal Dif.	79,2%	57,3%	50,9%

Figura 29. Relación entre la supervivencia libre de enfermedad y el grado de Edmonson ($p < 0,001$).

Al analizar las series 1 y 2 hemos obtenido resultados estadísticamente significativos en la serie 1 ($p = 0,009$) y en la serie 2 ($p < 0,001$).

Tabla 29. Supervivencia libre de enfermedad en meses según los grados histológicos de Edmonson por series.

Necrosis		Media superv	Error típico	Límite inferior	Límite superior	p
Serie 1 (80)	Bien Dif	197,7	26,1	146,6	248,8	0,009
	Mod Dif	219,1	13,8	191,9	246,3	
	Mal Dif	79,4	20,8	38,6	120,2	
	Global	205,5	12,8	180,5	230,6	
Serie 2 (131)	Bien Dif	94,6	3,2	88,3	101,1	0,001
	Mod Dif	100,1	3,7	92,7	107,4	
	Mal Dif	56,6	11,1	34,8	78,3	
	Global	98,6	3,2	92,3	104,9	
Total (211)		214,6	8,9	197,1	232,2	

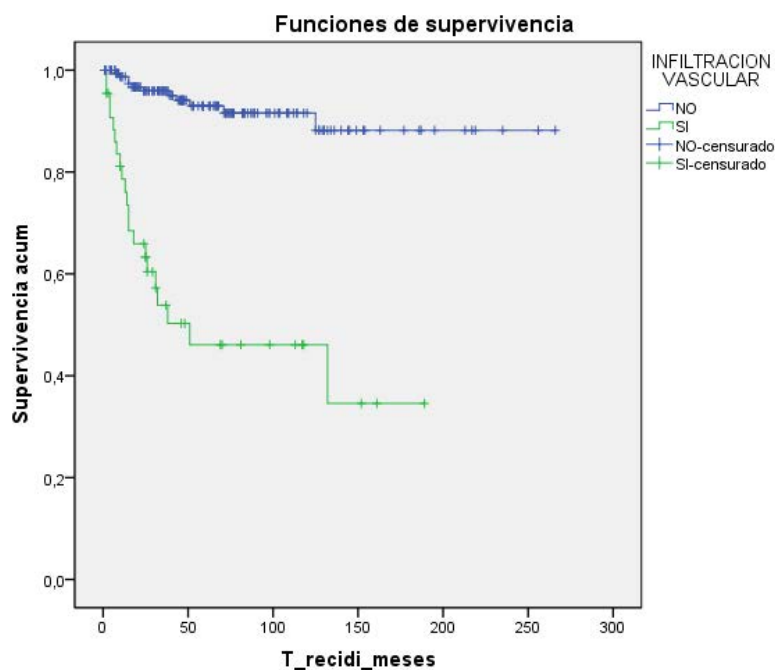
El análisis de supervivencia usando regresión de COX muestra una asociación estadísticamente significativa con los grados histológicos de Edmonson con una $p < 0,001$, según la Hazard ratio los pacientes con grado III presentan un riesgo 1,43 veces superior a presentar una recidiva con respecto a los grados intermedios.

Con respecto a la invasión vascular hallada en el estudio del explante se ha relacionado con la recidiva tumoral.

Tabla 30. Relación entre la presencia de invasión vascular en el explante y la recidiva tumoral

Infiltración vascular	Recidiva		Total
	No	Sí	
NO [n(%)]	156(93,4)	11(6,6)	167(79,1)
SI [n(%)]	23(52,3)	21(47,7)	44(20,9)
Total	179	32	211

Al relacionar la infiltración vascular con el tiempo libre de enfermedad se ha obtenido una media de $241,7 \pm 7,5$ meses libres de enfermedad para los pacientes sin infiltración vascular. Para los pacientes con infiltración vascular la supervivencia libre de enfermedad fue de $90,7 \pm 14,4$ meses ($p < 0,001$).



Infiltración Vascular	1 año	3 años	5 años
NO	98,7%	95,9%	93,0%
SI	81,1%	53,9%	46,1%

Figura 30. Relación entre la supervivencia libre de enfermedad y infiltración vascular en el explante.

Al dividir el análisis de supervivencia libre de enfermedad en las series 1 y 2 se han obtenido resultados estadísticamente significativos $p < 0,001$. En los pacientes sin infiltración vascular la supervivencia libre de enfermedad es del 97,4%, 95% y 91,6% al año, 3 y 5 años. En los pacientes con infiltración vascular en el explante la supervivencia libre de enfermedad es del 78%, 53% y 35% a 1, 3 y 5 años respectivamente.

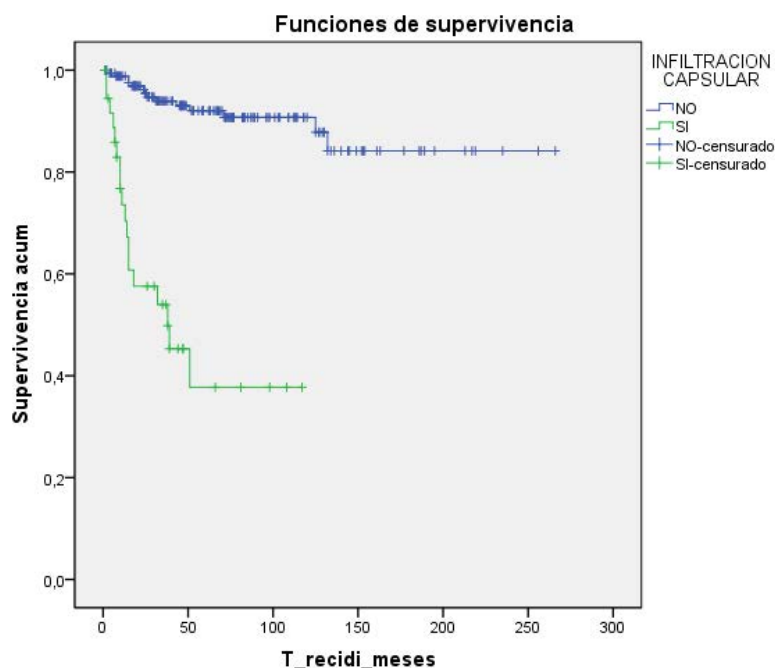
Existe relación con significación estadística ($p < 0,001$) entre la infiltración vascular y la supervivencia libre de enfermedad (HR 10,01 IC 95% 4,8-20,8 $p < 0,001$).

Con respecto a la infiltración capsular se ha analizado su hallazgo en el explante y se ha relacionado con la recidiva tumoral.

Tabla 31 Relación entre la presencia de invasión capsular en el explante y la recidiva tumoral.

Infiltración capsular	Recidiva		Total
	No	Sí	
No [n(%)]	159(91,9)	14(8,1)	173(82)
Si [n(%)]	20(52,6)	18(47,3)	38(18)
Total	179	32	211

De los pacientes con infiltración capsular (38) un 47,3% presentaron recidiva tumoral en su seguimiento, mientras que solo se presentó en un 8% de recidivas del total de pacientes sin infiltración capsular (14 de 173). La relación es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).



Infiltración Capsular	1 año	3 años	5 años
NO	98,8%	93,9%	92,0%
SI	73,6%	54,0%	37,7%

Figura 31. Relación entre la supervivencia libre de enfermedad y infiltración capsular en el explante.

Al relacionar la infiltración capsular con el tiempo libre de enfermedad se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$) en la supervivencia para los pacientes sin infiltración capsular de $235,28 \pm 8,48$ meses. Para los pacientes con infiltración capsular la supervivencia fue de $56,7 \pm 9,47$ meses.

Al dividir el análisis en las dos series del estudio 1 y 2 encontramos del mismo modo resultados estadísticamente significativos con una $p < 0,001$.

Tabla 32. Supervivencia libre de enfermedad en meses según la infiltración capsular por series.

	Infiltración capsular	Media superv	Error típico	Límite inferior	Límite superior	p
Serie 1 (80)	NO	232,1	11,1	210,3	253,8	<0,001
	SI	36,3	12,6	11,5	61,1	
	Global	205,5	12,8	180,5	230,6	
Serie 2 (131)	NO	105,2	2,7	99,8	110,4	<0,001
	SI	67,4	10,3	47,3	87,6	
	Global	98,64	3,3	92,3	104,9	
Total (211)		214,7	8,9	197,2	232,2	

Se ha relacionado la infiltración capsular con la supervivencia obteniendo una HR 11.09 (IC 95% 5,29-23,27 $p < 0,001$).

5.3.6 Factores relacionados con el tratamiento inmunosupresor

Se ha analizado la utilización como inmunosupresor en la inducción de Tacrólimus y su relación con la recidiva de HCC sin encontrar resultados estadísticamente significativos ($p=0,9$) tal y como se refleja en la siguiente tabla.

Tabla 33. Relación entre el tratamiento postrasplante con Tacrólimus y la recidiva tumoral.

Tacrólimus	Recidiva		Total
	NO	SÍ	
NO [n(%)]	32(84,2)	6(15,8)	38(18)
SI [n(%)]	147(84,9)	26(15,1)	173(82)
Total	179	32	211

Se han analizado los niveles medios de Tacrólimus en los pacientes con y sin recidiva tumoral. La media de Tacrólimus en los pacientes sin recidiva de HCC es de $8,33 \pm 0,48$ ng/ml. La mediana se sitúa en 8 ng/ml, el p25 en 5,4 ng/ml y el p75 en 11,4 ng/ml. Para los pacientes con recidiva del HCC la media de Tacrólimus es de $9,32 \pm 1,09$ ng/ml, la mediana fue de 9,15 ng/ml con un p25 de 5,9 y un p75 de 13,47.

Al relacionar los niveles de tacrólimus con la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva (precoz o tardía) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,19$ demostrando rangos promedios muy similares en la Tabla 34.

Tabla 34. Rango promedios de nivele de Tacrólimus según la recidiva tumoral.

	Recidiva	N	Rango (ng/ml)	p
Niveles Tacro	NO	179	103,70	0,19
	SI	32	118,89	
	Total	211		

Se ha estudiado el uso de Ciclosporina versus otros inmunosupresores y su relación con la recidiva tumoral. Tal y como se aprecia en la tabla 35 la recidiva se presentó en un 17,2% de los pacientes que recibieron Ciclosporina en el tratamiento de inducción frente al 14,4% de los que tomaron otro inmunosupresor, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,006$).

Tabla 35. Relación entre el tratamiento postrasplante con Ciclosporina y la recidiva tumoral.

Ciclosporina	Recidiva		Total
	NO	SÍ	
No [n(%)]	131 (85,6)	22 (14,4)	153 (72,5)
Si [n(%)]	48 (82,7)	10 (17,2)	58 (27,5)
Total	179	32	211

Se han analizado los niveles medios de Ciclosporina. Para los pacientes sin recidiva la media de Ciclosporina fue de $80,64 \pm 11,52$ ng/dl, para los pacientes con recidiva la media fue de $83,59 \pm 26,08$ ng/ml. Al relacionar los niveles de ciclosporina con el tipo de supervivencia (precoz o tardía) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,8$.

Se ha analizado la conversión de tratamiento a Mtor no encontrando diferencias estadísticamente significativas para una $p=0,06$.

Tabla 36. Relación entre la conversión a MTOR y la recidiva tumoral.

Conversión Mtor	Recidiva		Total
	NO	Sí	
No [n(%)]	127(86,9)	19(13,1)	146(69,2)
Si [n(%)]	52(80)	13(20)	65(30,8)
TOTAL	179	32	211

Se ha analizado el uso de Micofenolato versus otros inmunosupresores en el tratamiento del HCC y su asociación con la recidiva sin encontrar significancia estadística con una $p=0,6$.

Tabla 37. Relación entre el tratamiento postrasplante con Micofenolato y la recidiva tumoral.

MMF	Recidiva		Total
	NO	SÍ	
No [n(%)]	26(78,8)	7(21,2)	33(15,6)
Si [n(%)]	153(85,9)	25(14,1)	178(84,4)
TOTAL	179	32	211

Se ha estudiado la relación del uso de Everólimus y Sirólimus de forma independiente y su relación con la recidiva de HCC sin encontrar resultados estadísticamente significativos con una $p=0,99$ y $0,22$ respectivamente y reflejado en la siguiente tabla:

Tabla 38. Relación de las recidivas con el I-mTOR utilizado.

		Recidiva		Total	p
		NO	SI		
Everólimus	No [n(%)]	156(84,7)	28(15,2)	184(87,2)	0,99
	Si [n(%)]	23(85,2)	4(14,4)	27(12,8)	
	TOTAL	179	32	211	
Sirólimus	No [n(%)]	161(86,1)	26(13,9)	187(88,6)	0,22
	Si [n(%)]	18(75)	6(25)	24(11,4)	
	TOTAL	179	32	211	

Del mismo modo se ha analizado la influencia del rechazo del injerto y su consecuente tratamiento con la presencia de recidiva tumoral del HCC no encontrando diferencias significativas ($p= 0,424$) como se refleja en la Tabla 39.

Tabla 39. Tabla que refleja la relación entre rechazo del implante y tratamiento del mismo en la recidiva tumoral.

Rechazo	Recidiva		Total	p
	Si	No		
Si [n(%)]	5 (10,4)	43 (89,6)	48 (22,7)	0,424
No [n(%)]	27 (16,6)	136 (83,4)	163 (77,2)	
Total	32	179	211	

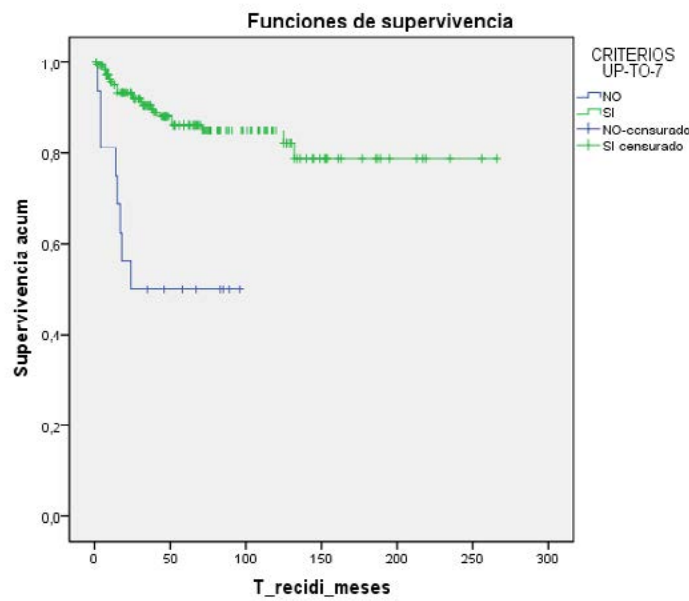
5.4 CRITERIOS UP TO SEVEN

Se han comparado los criterios de Milán con los criterios Up to seven asociándolos a la recidiva tumoral. Del total de pacientes trasplantados del estudio, 195 pacientes cumplían los criterios Up to seven y 166 cumplían los criterios de Milán.

Tabla 40. Relación de pacientes según la clasificación de Milán y Up to 7.

Criterios	Recidivas	No recidivas	Total
Up to seven			
No [n(%)]	8 (50)	8 (50)	16
Si [n(%)]	24 (12,3)	171 (87,7)	195
Global [n(%)]	32 (15,2)	179 (84,8)	211
Criterios de Milán			
No [n(%)]	14 (31,1)	31 (68,9)	45
Si [n(%)]	18 (10,8)	148 (89,2)	166
Milán [n(%)]	32 (15,2)	179 (84,8)	211

La supervivencia media de los pacientes que cumplían los criterios Up to seven ha sido de $221,87 \pm 8,98$ meses. La supervivencia media de los pacientes que no cumplían los criterios Up to seven ha sido de $54,12 \pm 10,55$ meses. Las diferencias son estadísticamente significativas con una $p < 0,001$.



Crterios	1 año	3 años	5 años
Up to 7			
SI	95,6%	90,5%	86,2%
NO	81,3%	50,0%	50,0%
Crterios de Milán			
Si	95,5%	91,2%	88,2%
NO	90,7%	72,7%	65,9%

Figura 31. Supervivencia en las series de pacientes que cumplen los criterios Up to seven y los que no ($p < 0,001$).

La media de los pacientes que cumplían los criterios de Milán ha sido de $229,90 \pm 8,37$ meses. La supervivencia media de los pacientes que no cumplían los criterios de Milán ha sido de $120,94 \pm 22,26$ meses. Las diferencias son estadísticamente significativas con una $p < 0,001$.

Del mismo modo han sido valoradas las características de los criterios de Milán y los Up to seven:

Los criterios de Milán

Criterios de Milán		IC	95%
Sensibilidad	43,8%	28,2%	a 60,7%
Especificidad	82,7%	76,5%	a 87,5%
Valor predictivo positivo	31,1%	19,5%	a 45,7%
Valor predictivo negativo	89,2%	83,5%	a 93,0%
Proporción de falsos positivos	17,3%	12,5%	a 23,5%
Proporción de falsos negativos	56,3%	39,3%	a 71,8%

Con respecto a los criterios Up to seven:

Criterios Up to seven		IC	95%
Sensibilidad	25,0%	13,3%	a 42,1%
Especificidad	95,5%	91,4%	a 97,7%
Valor predictivo positivo	50,0%	28,0%	a 72,0%
Valor predictivo negativo	87,7%	82,3%	a 91,6%
Proporción de falsos positivos	4,5%	2,3%	a 8,6%
Proporción de falsos negativos	75,0%	57,9%	a 86,7%

5.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se ha realizado un análisis multivariante para determinar los diferentes factores asociados a la recidiva tumoral. Han sido escogidos los factores con mayor poder estadístico y significación dependientes del donante, del receptor, de la técnica quirúrgica, de los factores histológicos y del tratamiento en lista.

5.5.1 Análisis multivariante de los factores con significancia en univariante

Se han tenido en cuenta los factores más representativos dentro de cada bloque que han obtenido significancia estadística dentro del análisis univariante y la relevancia clínica. Para ello se han estudiado:

- Tamaño tumoral total
- Criterios de Milán
- Grado Child-pugh
- Niveles de Alfa-fetoproteína
- Tratamiento en lista de espera
- Transfusiones de plasma

Al realizar el análisis multivariante, llevado a cabo mediante una regresión logística según el método de pasos hacia adelante de Wald, obtenemos como factores que alcanzan la significación estadística el tamaño tumoral: OR 1,42 IC95% (1,18-1,75), $p < 0,0001$; así como en el haber recibido tratamiento en lista: OR: 0,39 IC95% (0,17-0,86), $p = 0,020$. En la tabla 41 se muestran los resultados de las variables significativas y las que no lo han sido con un valor de Hosmer-Lemeshow de 0,302.

Tabla 41. Datos del análisis multivariante con significado estadística univariante.

Variable	Factor	OR	IC 95%	P	H-L
Tamaño tumoral total	0,354	1,42	1,18-1,75	0,0001	0,302
Criterios de Milán	0,037	1,038	0,244-4,409	0,96	
Grado Child-pugh	0,264	1,302	0,457-3,707	0,621	
Niveles de Alfa-fetoproteína	0,001	1,001	1,0001-1,002	0,95	
Tratamiento en lista de espera	0,947	0,39	0,17-0,86	0,02	
Transfusiones de plasma	1,474	4,365	0,947-20,11	0,059	

Se ha realizado una curva COR que representa la capacidad de ajuste de nuestro modelo que arroja un índice de Harrell de 0,754.

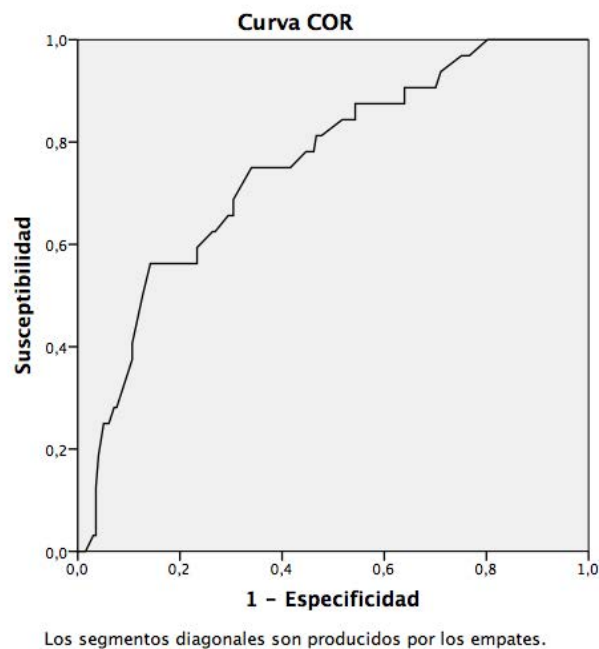


Figura 32. Curva de COR para las variables con significado estadístico univariante.

5.5.2 Análisis multivariante de los factores histológicos

Hemos incluido en el estudio los factores con significación estadística de forma individual dentro de los factores histológicos y con relevancia clínica:

- Número de Nódulos
- Tamaño tumoral total
- Criterios de Milán
- Grado de Edmonson
- Necrosis
- Invasión vascular
- Invasión capsular

El resultado del análisis multivariante mediante regresión logística según pasos hacia delante de Wald muestra como factores que alcanzan la significación estadística el número de nódulos: OR 1,54 IC95% (1,035-2,301), $p < 0,033$; así como la invasión vascular: OR: 5,91 IC95% (2,33-15,022), $p = 0,0001$ y la invasión capsular: OR: 4,535 IC95% (1,768-11,631). Destacamos la proximidad de la necrosis tumoral en el explante a la significancia estadística en el análisis multivariante con una $p = 0,061$. En la tabla 42 se muestran los resultados de las variables histológicas significativas y las que no lo han sido con un valor de Hosmer-Lemeshow de 0,606.

Tabla 42. Datos del análisis multivariante con significado estadística univariante de características histológicas.

Variable	Factor	OR	IC 95%	P	H-L
Número de nódulos	0,434	1,54	1,035-2,301	0,033	0,606
Tamaño tumoral total	0,110	1,117	0,765-1,63	0,567	
Criterios de Milán	0,036	1,037	0,241-4,458	0,962	
Grado de Edmonson	0,433	1,542	0,721-3,297	0,264	
Necrosis	-1,003	3,775	0,128-1,048	0,061	
Invasión vascular	1,778	5,917	2,33-15,022	0,0001	
Invasión capsular	1,512	4,535	1,768-11,631	0,002	

Se ha realizado una curva COR que representa la capacidad de ajuste de nuestro modelo que arroja un índice de Harrell de 0,837.

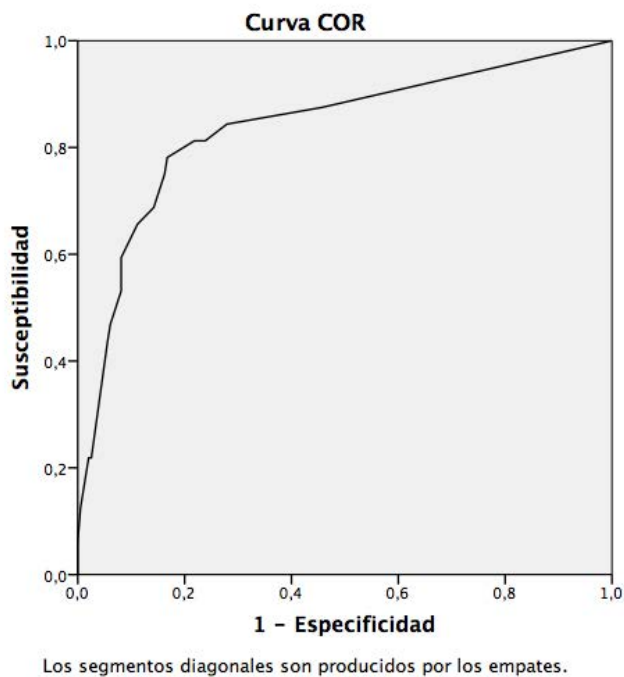


Figura 33. Curva de COR para las variables histológicas con significado estadístico univariante.

5.5.3 Análisis multivariante de los factores con Up to 7

Se han tenido en cuenta los factores más representativos dentro de cada bloque que han obtenido significancia estadística dentro del análisis univariante y la relevancia clínica. Para ello se han estudiado:

- Tamaño tumoral total
- Criterios Up to 7
- Número de nódulos
- Niveles de Alfa-fetoproteína
- Tratamiento en lista de espera

Al realizar el análisis multivariante, llevado a cabo mediante una regresión logística según el método de pasos hacia adelante de Wald, obtenemos como factores que alcanzan la significación estadística el tamaño tumoral: OR 1,25 IC95% (0,99-1,57), $p=0,049$ y el número de nódulos OR 1,5 IC95% (1,01-2,24) $p= 0,043$ así como en el haber recibido tratamiento en lista: OR 0,35 IC95% (0,15-0,81), $p=0,014$. En la tabla 43 se muestran los resultados de las variables significativas y las que no lo han sido con un valor de Hosmer-Lemeshow de 0,77.

Tabla 43. Datos del análisis multivariante con significado estadística univariante.

Variable	Factor	OR	IC 95%	P	H-L
Tamaño tumoral total	0,22	1,25	0,99-1,57	0,049	0,77
Criterios Up to 7	0,36	1,43	0,28-7,17	0,96	
Número de nódulos	0,41	1,51	1,01-32,24	0,043	
Niveles de Alfa-fetoproteína	0,001	1,001	1,0001-1,001	0,091	
Tratamiento en lista de espera	-1,03	1,00	0,15-0,81	0,014	

Se ha realizado una curva COR que representa la capacidad de ajuste de nuestro modelo que arroja un índice de Harrell de 0,756.

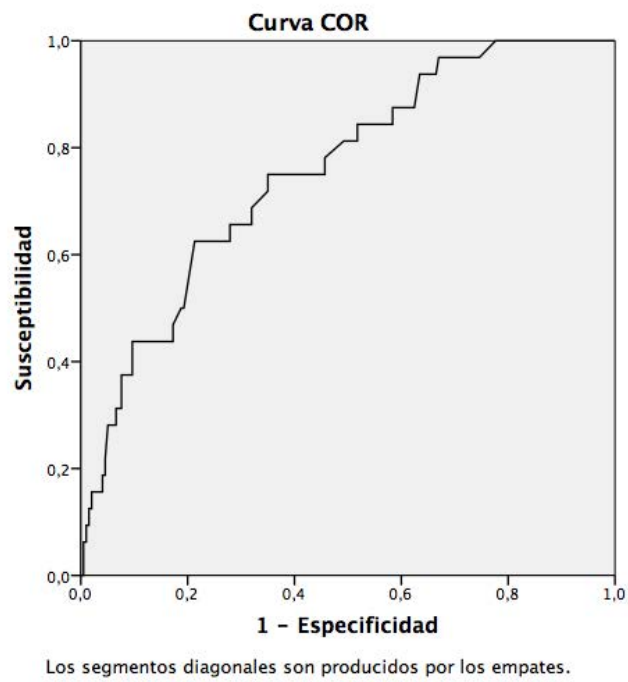


Figura 34. Curva de COR para las variables con significado estadístico univariante.

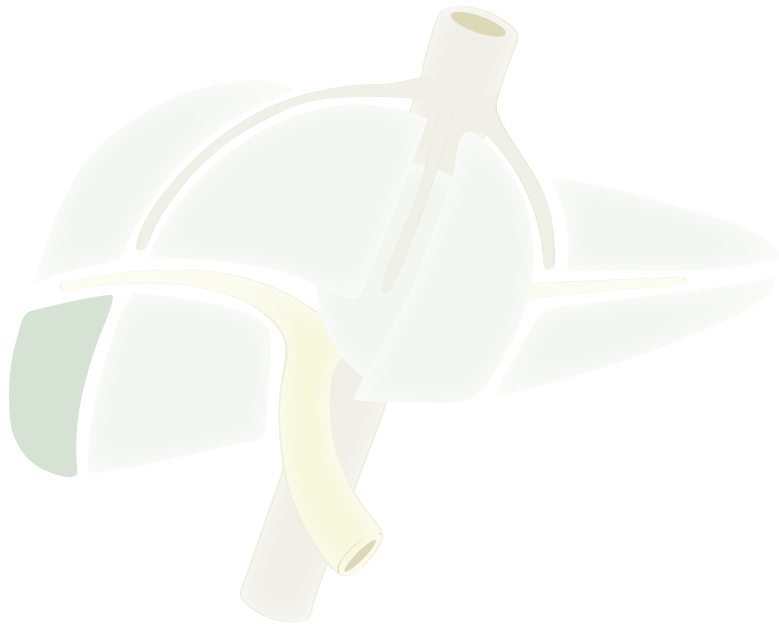
CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN



*“Pon todo lo que eres
en lo mínimo que hagas.”*

Fernando Pessoa



CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

6.1 INTRODUCCIÓN A LA DISCUSIÓN

El carcinoma hepatocelular (HCC) es un tumor agresivo que a menudo se produce en el contexto de la enfermedad hepática crónica. Por lo general, se diagnostica tarde en su evolución, y la mediana de supervivencia después del diagnóstico es de aproximadamente 6 a 20 meses sin tratamiento. Aunque la base de la terapia es la resección quirúrgica, la mayoría de los pacientes no son resecables debido a la extensión del tumor o la disfunción hepática subyacente.

Existen diferentes tratamientos disponibles que surgen como alternativas a la resección quirúrgica:

- Trasplante de hígado
- Ablación por radiofrecuencia, microondas y crioablación
- Ablación percutánea de etanol o ácido acético
- Electroporación irreversible
- Quimioembolización transarterial (TACE) y embolización suave
- Radioembolización transarterial (TARE, también llamada radioembolización)
- Radioterapia y radioterapia estereotáctica (SBRT)
- Quimioterapia sistémica, con agentes citotóxicos y terapias dirigidas molecularmente
- Inmunoterapia

Las opciones terapéuticas están determinadas tanto por la extensión de la enfermedad como por la gravedad de la enfermedad hepática subyacente (la clasificación de Child-Pugh estratifica a los pacientes según su enfermedad hepática subyacente), lo que limita la tolerancia a cualquier terapia (médica, intervencionista o quirúrgica).

Los avances médicos surgidos durante el siglo XX junto a las mejoras en la técnica quirúrgica, anestésica y el desarrollo de fármacos inmunosupresores, han hecho posible que el trasplante de órganos se haya incorporado como la terapia de elección en diferentes patologías, incluyendo el HCC cuando cumple un serie de criterios de forma estricta.

A pesar de los avances en la técnica y en las indicaciones, hasta hace unos años la diferencia entre el número de donantes disponibles y el de pacientes con indicación de un trasplante seguía aumentando la diferencia. Esto ha provocado que algunos grupos de trabajo hayan iniciado diferentes estudios para proponer unos criterios más laxos de aceptación de donantes de órganos, es decir, el uso de donantes denominados marginales o subóptimos, que podría garantizar una mayor disposición de los mismos para incrementar el número de trasplantes realizados [93]. Actualmente la mejora en los tratamientos de VHC y los donantes en Asistolia también han ayudado a mitigar esta diferencia.

El número de TH realizados en España durante el año 2019 fue de 1.227, siendo la tasa de trasplante hepático de las más altas del mundo (26,3 pmp) según datos del RETH [94]. En Andalucía durante ese mismo año se realizaron 215 TH, el 18,7% de los realizados en España, alcanzando la tasa de 25,6 pmp. Según los registros de la ONT la necesidad de recibir un trasplante hepático en los pacientes por HCC crece de forma paralela a los éxitos del trasplante de hígado y es cada día más frecuente en todo el mundo, justificado por la cada vez mayor población de pacientes que presentan hepatopatías susceptibles de ser curadas con trasplante, el mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de las pruebas de imagen para un diagnóstico óptimo. Todo ello ha contribuido a que el número de pacientes incluidos en las listas de espera y trasplantados por esta patología primaria se esté incrementado, con la intención de conseguir que los pacientes sobrevivan por períodos más largos de tiempo, alcanzando niveles máximos en la actualidad en nuestro país desde el comienzo de la actividad de trasplante en 1.984 independientemente de la edad como se refleja en la Figura 35. El porcentaje actual de indicación de TH por HCC es del 27,7% del total de pacientes trasplantados en España según los resultados del RETH ([94], en 1992 solo un 4% de las indicaciones eran por esta causa aumentando progresivamente, los niveles llegaron a un 17% en el 2000, en 2008 las cifras eran ya del 22,9%. En la Figura 36 se observa la progresión en su indicación en los primeros 9 años de trasplante hepático en España según daos de la ONT.

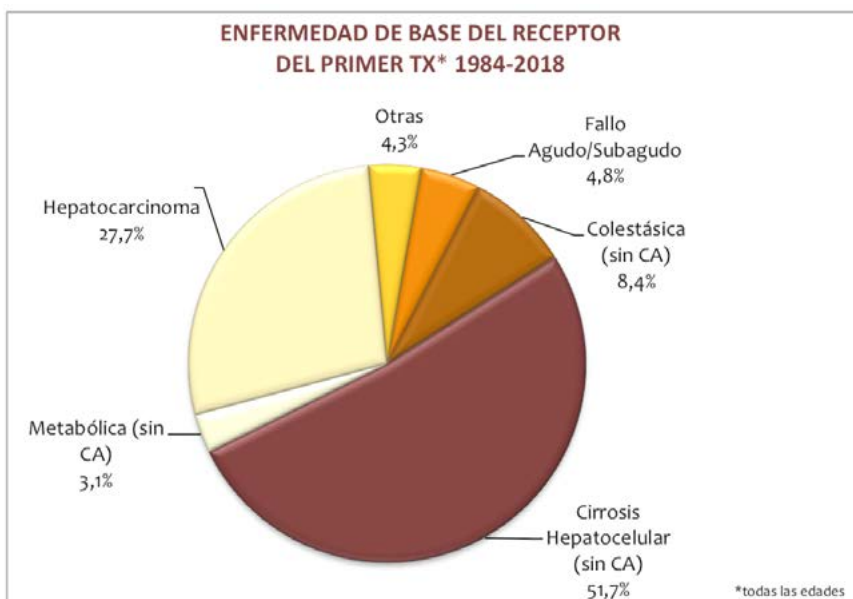


Figura 35. Distribución de las indicaciones de trasplante hepático en España en 2018 [94].

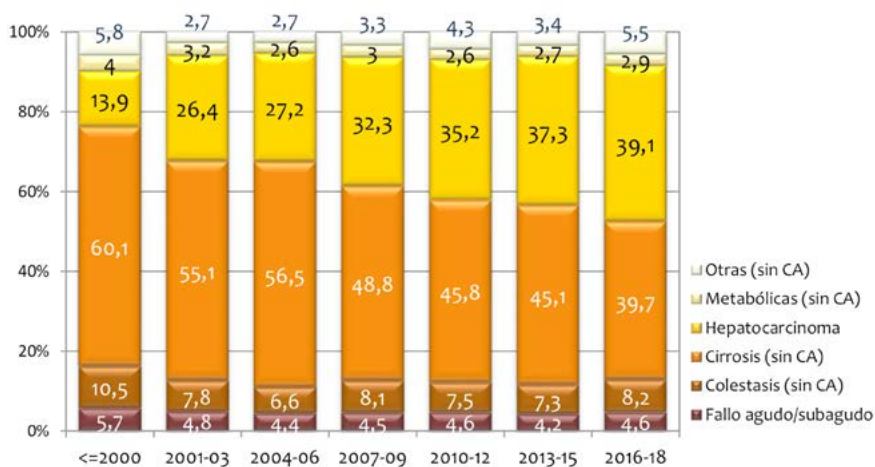


Figura 36. Evaluación de la patología del receptor por fecha de TH 1984-2018

Al analizar la evolución de las indicaciones de trasplante hepático en España según la RETH, evidenciamos un aumento significativo del HCC como causa del mismo en los últimos años llegando a alcanzar en el último año un 39,1% de las indicaciones de trasplante hepático en España como se ha referido previamente (Figura 36).

Si analizamos en esta serie la indicación de trasplante por edades, evidenciamos que en población pediátrica e infantil la incidencia es muy escasa. El motivo de este aumento ponderal con la edad se debe principalmente al acúmulo de factores de riesgo a los que se ve expuesto el

hígado como el alcohol o los virus hepatotropos. En nuestro país se alcanza la mayor proporción en la población comprendida entre los 40 y 59 años, seguida de los pacientes mayores de 60 años alcanzando el 33% de indicación de trasplante hepático en España. (Figura 37).

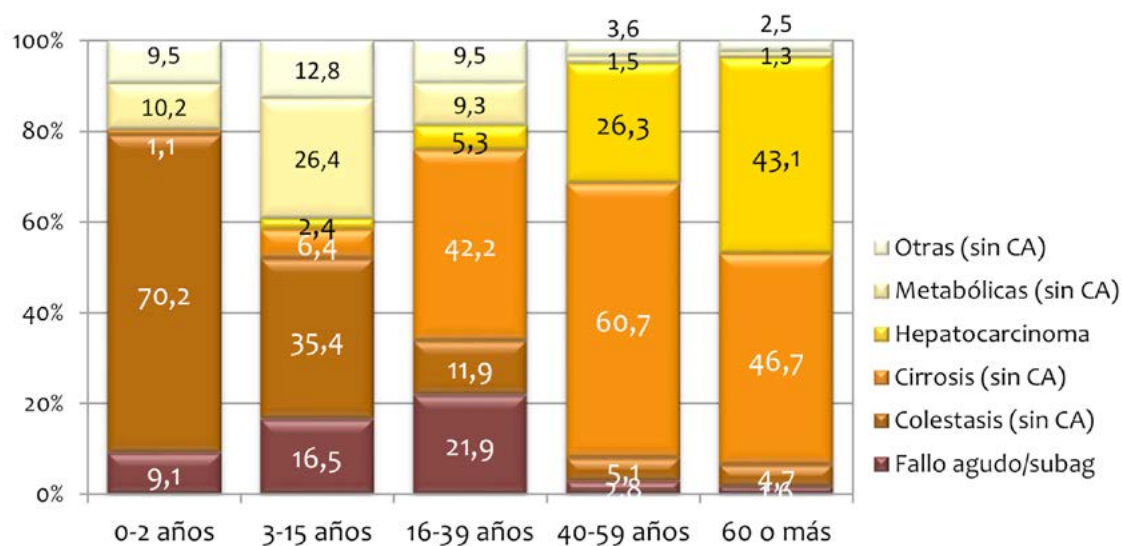


Figura 37. Distribución de las indicaciones de trasplante hepático en España por edades.

Por tanto, en los últimos años el trasplante hepático ha establecido un puesto importante dentro de las estrategias terapéuticas del HCC, siendo el tratamiento de elección en aquellos pacientes que no sean candidatos óptimos para resección quirúrgica, que no tengan ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que presenten un HCC dentro de los criterios de Milán [93] o alguno de los criterios validados y expuestos previamente.

La disparidad entre el número de trasplantes realizados/año y el de pacientes en espera de un trasplante se ha estabilizado en los últimos años, este fenómeno afecta del mismo modo a pacientes con HCC que configuran un grupo especial al tratarse de pacientes con una patología maligna y un índice de recidivas no desdeñable que podrían suponer en algunas ocasiones una indicación dudosa de uso de los escasos órganos disponibles. Durante el tiempo de espera hasta el trasplante es posible que progrese la enfermedad tumoral llegando a exceder los criterios de inclusión provocando por lo tanto una disminución significativa en la supervivencia por intención de tratar o incluso su retirada de lista de espera cuando esta situación es detectada.

Diferentes grupos de trabajo han ideado distintas estrategias validadas para disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad durante el tiempo de espera, al mismo tiempo que se intenta optimizar el uso de los escasos órganos disponibles en una patología como el HCC, donde se ha demostrado un importante beneficio de este tratamiento. Las diferentes corrientes abogan principalmente por:

- Incrementar los hígados del pool de donación: aceptando hígados considerados subóptimos, tales como aquellos que presentan determinados grados de esteatosis, donantes añosos o injertos procedentes de pacientes en asistolia en sus diferentes modalidades. Existen múltiples publicaciones que demuestran la no inferioridad de supervivencia de estos pacientes pero el rango de mejoría es muy limitado. Otra opción a tener en cuenta es el desarrollo de programas de trasplante a partir de donante vivo.
- Sistemas de priorización: que intenta optimizar el uso de los órganos existentes, trasplantándose antes pacientes con patología más grave para los cuales la necesidad de trasplante supone una verdadera urgencia frente a pacientes que presentan una patología de base más larvada y que pueden permitirse una demora del mismo con un grado de enfermedad estable durante ese tiempo. Lo que puede parecer una idea simple de inicio con escalas como el MELD, en realidad supone un reto debido a pacientes que presentan HCC como patología de base. En pacientes con HCC el deterioro funcional del órgano no siempre ocurre de forma simultánea y por lo tanto la puntuación elevada en la escala MELD no siempre refleja la progresión del HCC y ocurre en estadios tan avanzados de la enfermedad que cuando estos pacientes pudiesen optar a un hígado, el estadio tumoral excedería ampliamente los criterios de Milán. Por ello sociedades como la SETH proponen una escala MELD diferente para pacientes con HCC que permita optar de forma justa por un órgano independientemente de la patología de base o la SATOT en Andalucía con el sistema de asignación por puntos detallado en la introducción (Pag 46).
- Tratamiento en lista de espera: A pesar de no encontrar estudios prospectivos que demuestren un aumento de la supervivencia de los pacientes que reciben tratamiento en lista de espera, si existen publicaciones que demuestran un menor riesgo de exclusión de la misma por evolución de la enfermedad en pacientes que lo reciben si la lista de espera supera los 6 meses [95]. La RFA se usa principalmente en pacientes con CHILD A o B que no cumplen criterios de reseccabilidad, con muy buenos resultados en lesiones inferiores a 4cm. Su mecanismo se basa en un electrodo de aguja que suministra corriente alterna de alta frecuencia a todo el tejido que rodea la punta del mismo, provoca necrosis del mismo alcanzando los 60 °C. Junto con la RFA, las microondas presentan una opción de tratamiento aceptable con la ventaja sobre estos que pueden realizar múltiples ablaciones de manera simultánea y en menos tiempo.

Ya se ha hecho referencia a las mejoras diagnósticas derivadas del uso de tecnologías más evolucionadas, donde se demuestra al patrón vascular típico del HCC en el que se basa el diagnóstico radiológico y que se caracteriza por una mayor densidad/intensidad de señal de la lesión en la fase dinámica arterial tardía del estudio (*washin*) y una menor densidad/intensidad de señal de la lesión con respecto al parénquima hepático de vecindad en la fase portal y/o tardía (*washout*). El principal problema que presenta este patrón se encuentra en las lesiones de pequeño tamaño en hígado cirrótico donde su sensibilidad se ve muy mermada y en las lesiones hipovasculares que aún no han desarrollado la neovascularización. En este sentido, alguno de los últimos

estudios publicados [183] han demostrado una tendencia a sugerir una mayor sensibilidad de la RM sobre el TC en tumores de pequeño tamaño a pesar de no presentar una recomendación formal. El uso de ácido gadoxético en los estudios de RM con la lectura del lavado venoso limitado a la fase dinámica portal está aceptado en la reciente actualización de las guías para el manejo del CHC de la EASL y de la AASLD. Se ha propuesto el uso de la ecografía con contraste (CEUS) como test de segunda línea en la última actualización de las guías de la EASL [131] con un nivel de evidencia moderado y grado de recomendación débil. El American College of Radiology (ACR) ha creado y actualizado un sistema llamado LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) para la lectura de las imágenes de TC y RM que clasifica las lesiones en 6 categorías. La lectura y la clasificación en grupos de forma homogénea puede facilitar la labor de estandarización de hallazgos y observaciones de cara al diagnóstico del HCC, si bien es verdad, que hasta la fecha no existen estudios que demuestren un claro rendimiento diagnóstico.

El pronóstico del HCC, al igual que la oncogénesis, viene determinado no sólo por estadio tumoral sino también por la enfermedad y función hepática subyacente que va a determinar el tratamiento que puede ofrecerse al paciente. Como se ha mencionado en la pag. 33 existen múltiples puntuaciones que intentan clasificar la función hepática como el CHILD, el MELD o la clasificación ALBI. Actualmente el único sistema de estadificación del HCC que vincula el estadio tumoral con el tratamiento y que ha sido mundialmente validado es el BCLC [184]. Su uso se ha generalizado debido a la capacidad de clasificar a los pacientes en 5 grupos donde se aúna el estadio tumoral, la función hepática y la sintomatología determinando el tratamiento indicado para cada uno de ellos. Los niveles plasmáticos de AFP han sido descrito como el biomarcador pronóstico más eficaz y tienen capacidad predictiva independiente de mortalidad de forma cuantitativa. La mayoría de estudios dividen a los pacientes usando el valor umbral entre el 200 ng/ml o 400 ng/ml para estratificar a los pacientes en niveles pronósticos.

En la introducción de esta tesis, en el apartado 1.5, se hace mención a la disparidad de criterios de TH por HCC defendido por diferentes grupos que se ha convertido en un tema de debate común en las sociedades científicas. Los criterios radiológicos en muchos pacientes no concuerdan con los hallazgos histológicos durante el estudio anatomopatológico del explante. En algunos pacientes incluidos en lista de espera según los criterios de Milán durante el estudio del hígado explantado se ha apreciado que sobrepasaba estos criterios, sin embargo han resultado presentar una supervivencia libre de enfermedad aceptable. No disponemos por motivos éticos de estudios prospectivos con significancia estadística que comparen la supervivencia en dos grupos con diferentes criterios y que presenten un seguimiento aceptable; sin embargo estudios retrospectivos de análisis de supervivencia con criterios de Up to 7, de Barcelona, de Navarra o de San Francisco reflejan una tasa de supervivencia aceptable y es este el motivo por el que grupos de trasplante han escalado hasta aceptar mayor carga tumoral que Milán.

Considerando la evidencia científica disponible en este momento, los grupos de trasplante a nivel internacional están explorando nuevos criterios de aceptación de trasplante hepático debido a la disminución en los últimos 3 años de pacientes incluidos en las listas de espera. Los

grupos Andaluces y en última instancia la SETH han aceptado estos criterios Up to 7 como límite de acceso al trasplante hepático.

Introducción de la serie analizada

Los pacientes incluidos en el estudio pertenecen al grupo de pacientes seguidos en consulta de trasplante independientemente de su centro de origen. Los pacientes con hepatopatía crónica se realizan ecografías periódicas así como niveles de AFP, ante cambios en estas pruebas se solicita un TAC helicoidal o RMN que pueden alertarnos de la aparición de proceso tumoral. Desde la publicación de los criterios de Mazzaferro [142], y coincidiendo con la experiencia de todos los equipos de trasplante, nuestros criterios de selección a la hora de indicar un TH a un paciente con HCC se han ido adaptando a las guías y sus actualizaciones. Por lo tanto, indicamos el TH en pacientes con HCC, con enfermedad hepática de base, que presentan un nódulo único no mayor de cinco centímetros o no más de 3 nódulos no mayores de 3 cm. La SETH ha consensuado que los criterios up to seven podrían ser los criterios de referencia en el territorio nacional en aquellas regiones en las que se planteen la opción de expandir criterios debido al manejo de sus lista de espera.

Los pacientes incluidos también tienen en común la técnica quirúrgica del TH con distintas variantes que han ido surgiendo a lo largo de los años. Uno de los cambio más llamativos hace referencia a la contraindicación de Piggy-back en etapas iniciales para pacientes con HCC próximo a vena cava. Del mismo modo la técnica quirúrgica puede presentar modificaciones durante la reconstrucción biliar, para la que se utilizaron tres técnicas alternativas diferentes: colédoco-colédocostomía con instalación de tubo en "T" (Kehr), colédoco-colédocostomía sin tubo en "T" o colédoco-yeyunostomía.

Adecuación del tamaño muestral

La variabilidad encontrada en los diferentes estudios realizados en ámbitos geográficos diferentes, y ninguno español, lleva a plantear el interés en determinar un tamaño muestral factible que permita hacer una estimación de la importancia de las diferentes variables en los pacientes en nuestro medio.

Los diferentes estudios analizados en la literatura disponen de diferentes tamaños muestrales con cifras cercanas a la nuestra, sin embargo, no existe ningún estudio publicado hasta la fecha que aúne las variables según la estratificación propuesta.

Según los datos publicados por el RETH en la memoria específica de resultados para Unidades de TH en el 2018 se recoge la enfermedad de base en el receptor que ha motivado la necesidad de este tratamiento durante toda la historia en España, el 27,7% (7191 pacientes) de los trasplantes se realizaron por el diagnóstico de HCC. En nuestro centro el porcentaje histórico es del 23%, debido al escaso número de pacientes se hace preciso realizar estudio retrospectivo siendo un estudio multicéntrico la única forma de alcanzar una n mayor.

6.2 ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA

El objetivo principal del estudio ha sido analizar la población de pacientes trasplantados hepáticos con HCC como enfermedad de base en la muestra de pacientes tratados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla desde que se inicia el programa de trasplantes, estudiar los riesgos de recidiva del mismo realizando análisis de los diferentes factores de riesgo publicados en la literatura de forma independiente según las características del donante, del receptor, de la histología tumoral, de la técnica quirúrgica, del tratamiento en lista y de la inmunosupresión empleada, factores que pudieran tener impacto en la recidiva tumoral y en la supervivencia.

Con el fin de evitar el sesgo descrito y obtener unas relaciones significativas con respecto a la recidiva tumoral se establecieron dos series temporales que permitan realizar un análisis independiente. Para ello se ha decidido situar el punto de corte en el 2007, un momento en el que se comenzó a producir una revolución en el diagnóstico del HCC y tratamiento del mismo, tanto en lista de espera como en la inmunosupresión posterior.

Para obtener un máximo nivel de evidencia con respecto a la repercusión de los diferentes factores en la recidiva del HCC en nuestra serie debería realizarse un estudio prospectivo aleatorizado con una *n* suficientemente grande como para poder realizar un estudio multifactorial. En los estudios experimentales el investigador es quien asigna a cada sujeto un tratamiento (exposición) determinado de forma aleatoria con el objetivo de comparar ambas series, proporcionaría una mayor evidencia científica para demostrar la verdadera causalidad de la recidiva tumoral según el protocolo empleado, pero por problemas éticos, no siempre es aceptable realizarlos con humanos otorgando de forma aleatoria a algún grupo de ellos una línea de tratamiento que ha demostrado de forma aislada aumentar el riesgo tumoral. Adicionalmente, incluso cuando resultase ético comparar dos grupos de pacientes con un mismo tratamiento con un diseño experimental, la tasa de trasplante hepático por HCC en nuestro medio unido a la gran necesidad de órganos donantes para realizar un ensayo aleatorizado representa un problema logístico, de coste y tiempo que imposibilita semejante estudio, abocando al fracaso a cualquier investigador que lo proponga.

Por lo tanto la alternativa que nos brinda la estadística para analizar patologías y tratamientos que influyen de forma determinante en la vida de un paciente y más aún en el caso de tratarse de fenómenos poco frecuentes son estudios epidemiológicos observacionales en los que el investigador no tiene el control sobre la exposición de cada individuo. Los estudios epidemiológicos observacionales o de cohorte son la mejor estrategia no experimental de recogida de datos para establecer relaciones causales, consiste en recoger la información sobre las posibles causas de un grupo de personas que recibieron un tratamiento en un periodo concreto de tiempo (en nuestro caso en periodos de tiempo diferentes), para seguirlas en el tiempo y observar su evolución. Estos estudios epidemiológicos observacionales pueden realizarse de forma prospectiva o

también basadas en cohorte retrospectivas (cohortes históricas), en las que los datos proceden de registros. La viabilidad de este tipo de estudios se basa en la calidad de la información recogida y normalmente suelen presentar mayores sesgos que los estudios de cohorte prospectivos, que sí son diseñados con un propósito concreto.

Así mismo, al ser conscientes de la limitación del estudio, no se pretende establecer una relación causal directa entre los diferentes factores de riesgo y la recidiva del HCC que comprometa las decisiones de nuestro comité de trasplantes o cualquier otro organismo a la hora de permitir que un paciente entre en lista de espera. Sin embargo el estudio realizado puede convertirse en un arma poderosa a la hora de estimar el valor de los diferentes factores publicados en la literatura para los pacientes de nuestro medio valorando en cada momento el estado de la lista de espera en cuanto a tiempos, número de pacientes, tipo de injertos disponibles, así como otros factores que pudieran modificar los resultados. Por ello el estudio de cohorte ha tenido su base en un estudio y análisis concienzudo de la literatura internacional existente que describe la incidencia y la repercusión de la recidiva tumoral en la supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos por esta causa.

Con objeto de revisar la situación actual de la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento del HCC, en 2008 la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) organizó una conferencia monotemática sobre HCC y al mismo tiempo propuso la elaboración de un documento de consenso elaborado por un panel de expertos perteneciente a la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), la Sociedad Española de Radiología Vasculare e Intervencionista (SERVEI) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Mediante la integración de sociedades compuestas por los diferentes especialistas que influyen en el tratamiento del HCC se pretendió llegar a un protocolo nacional para esta patología y una de las principales conclusiones del panel de expertos fue la necesidad de que el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes se lleve a cabo en grupos multidisciplinares en centros de referencia como ocurre en nuestro centro (gastroenterología, radiología cirugía, anatomía patológica, anestesia y oncología médica). Este documento fue publicado en 2009 [96] y posteriormente aceptado como Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud actualizado en el 2016 y 2020 [171].

La necesidad de actualizar los documentos de consenso en dos ocasiones viene dada por el incesante cambio en terapias como el tratamiento del Virus C o del HCC avanzado y diagnóstico aceptados por diferentes grupos que se encuentran en constante renovación. Sociedades como la Asociaciones Americana (AASLD) y Europea (EASL) para el estudio de la Enfermedades del Hígado han propuesto en los últimos años criterios diagnósticos y/o recomendaciones para tratamientos quirúrgicos del HCC. Ha resultado también determinante el incremento de otras etiologías como la esteatosis no alcohólica que precisa un manejo especial de los pacientes que lo padecen. Estudios con nuevos fármacos como lenvatinib, regorafenib, cabozantinib y ramucirumab para pacientes con HCC no operable o incluso la combinación de combinación atezolizumab con bevacizumab recientemente propuesta [182] precisan de nuevas guías que aúnen las recomendaciones para su uso.

Sin embargo dicho documento, a pesar de realizar un detallado repaso a las pruebas diagnósticas y terapéutica hasta la fecha para el HCC, concluye que son necesarios estudios de más potencia para aportar evidencia sobre los factores de riesgo, el control y tratamiento de los mismos de cara a optimizar el manejo del HCC.

6.3 ¿CUÁL ES LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS POR HEPATOCARCINOMA EN LA SERIE ANALIZADA?

El HUVR es uno de los centros nacionales con mayor actividad de trasplante hepático según datos del RETH, con una media de 68 trasplantes al año supone aproximadamente un 6% de los que se realizan en territorio nacional [94].

El análisis de la muestra obtenida para este trabajo es de 229 pacientes trasplantados hepáticos en el HUVR ha sido comparado con los datos que aporta el RETH. El HCC supone una de las principales indicaciones de trasplante hepático motivando el 23% de los TH de la serie total (332 de 1450 pacientes), pasan de una incidencia del 4% en los primeros años al 46,7% de los TH del 2018, cerca del 28,4% que figura en el RETH [94].

En Andalucía los diferentes grupos también han experimentado un incremento importante de pacientes TH por HCC. Se ha desarrollado un modelo de priorización de pacientes con puntuación especial en función de la etiología de la enfermedad y de la región con el fin de mejorar la predicción del riesgo de mortalidad del paciente mientras está en lista de espera o la progresión de la enfermedad que imposibilite el trasplante. La evaluación periódica de este modelo y su actualización trata de equiparar las distintas indicaciones para obtener la mejor equidad posible de cara a su indicación de TH [161].

La media de edad de los pacientes TH de nuestro centro (55,8 años) ha resultado ser ligeramente superior a la referida en el RETH para el año 2018 [94] a expensas principalmente de los pacientes del segundo periodo analizado con una media de 57,3 años. A pesar de presentar el RETH una media inferior, esta cifra es la más alta desde el inicio de recogida de datos y ha experimentado un ascenso notable en los 10 últimos años como se muestra en la Figura 38. La distribución según el género no difiere de la descrita a nivel nacional.

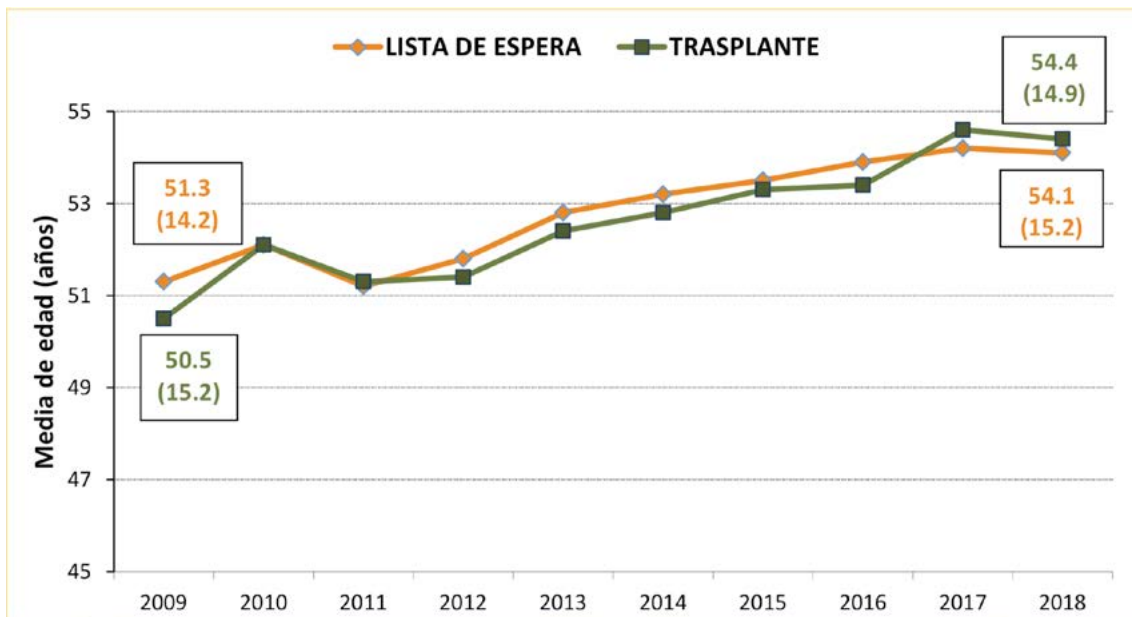


Figura 38. Media de edad (desviación estándar) de los pacientes en lista de espera hepática vs pacientes trasplantados hepáticos en España según el RETH 2009-2018 [94].

Hemos comparado la muestra analizada con las principales series de pacientes trasplantados por HCC de centros con un sistema de asignación similar al nuestro como publicaciones recientes en EE.UU. Uno de los artículos más recientes realiza una revisión de la supervivencia de 15.605 pacientes trasplantados por HCC y los compara con 85.229 pacientes trasplantados por otra causa [97]. El factor pronóstico más importante en la supervivencia de los pacientes con HCC fue el grado MELD seguido de los niveles de Alfa-fetoproteína previa al trasplante. La edad, la función renal, la carga tumoral y la enfermedad hepática simultánea condicionaron la supervivencia de los pacientes con HCC trasplantados y aquellos en lista de espera, sin embargo, el MELD supone un predictor de supervivencia realmente fuerte en pacientes en lista de espera (con respecto a los trasplantados) como se representa en la Figura 39. En general, las tasas de supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes sometidos a TH dentro de los criterios de Milán para el HCC fueron de 78,4% y 72,6%. Se observaron tasas de supervivencia global significativamente mejores en el grupo de criterios de Milán ($p = 0,024$).

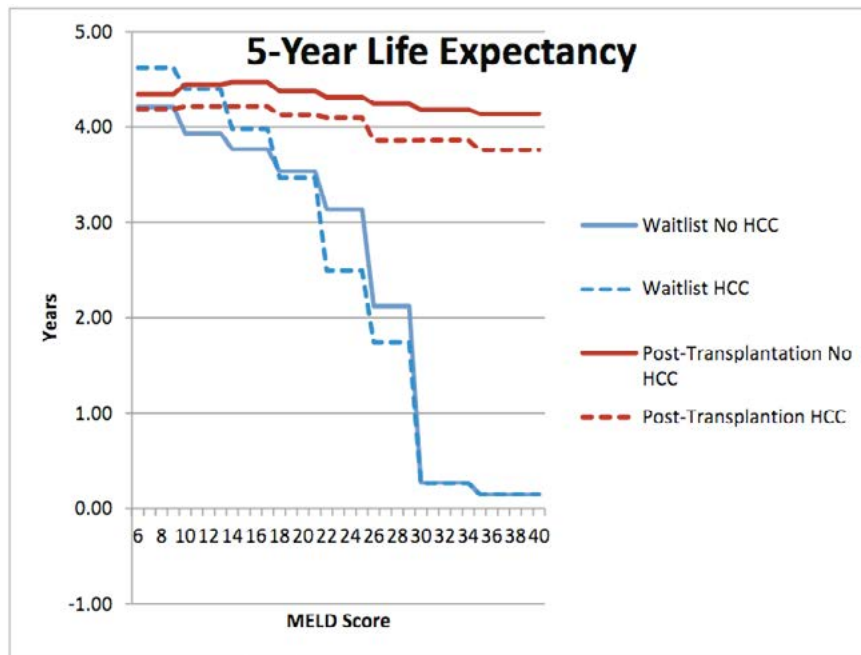


Figura 39. Supervivencia a 5 años de pacientes con y sin HCC trasplantados y en lista de espera de trasplante según Berry K. Et al [97].

Los resultados en otras series internacionales muestran resultados similares. En un artículo de pacientes coreanos que detalla la supervivencia y las complicaciones de los pacientes trasplantados hepáticos identifican una tasa de supervivencia en los pacientes que cumplen los criterios de Milán a los 5 y 10 años del 74,7% y 68,6% respectivamente siendo significativamente superior en pacientes que cumplían criterios de Milán [98].

Como se puede apreciar en la figura 28 la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes de la serie analizada ha presentado diferencias significativas en base al cumplimiento de los criterios de Milán en el análisis de la pieza del explante.

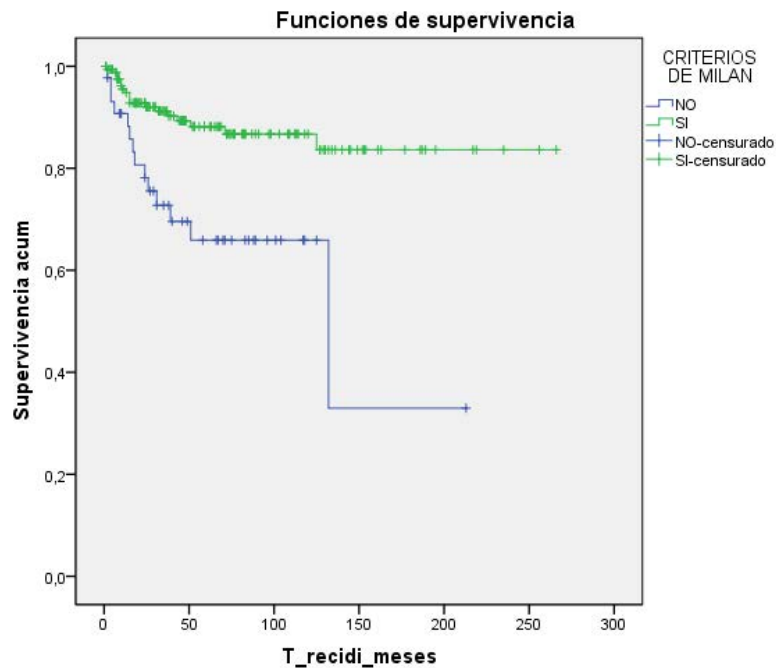
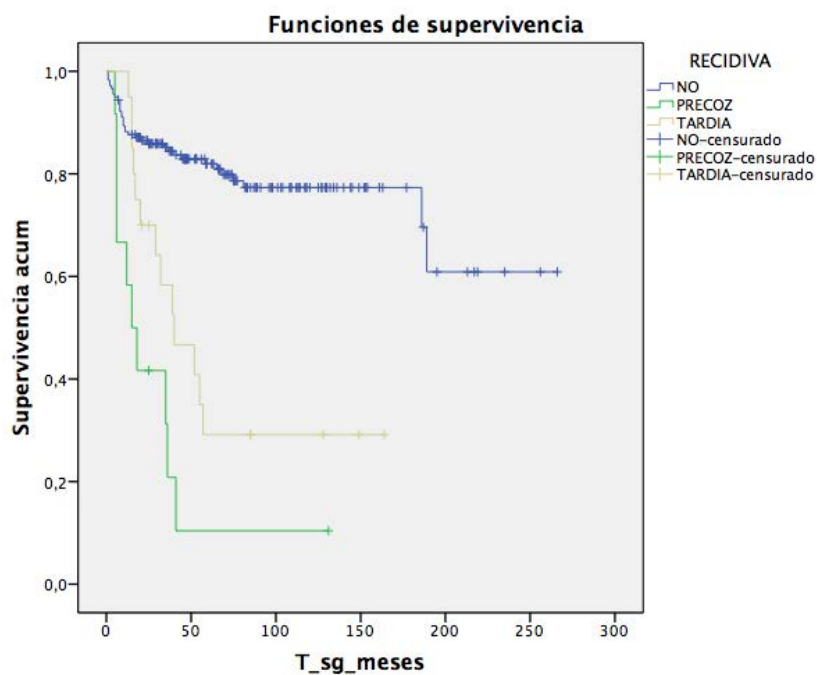


Figura 28. Relación entre la supervivencia libre de enfermedad y el cumplimiento de los criterios de Milán ($p < 0,001$).

La supervivencia global a 1, 3 y 5 años (88,2%, 80,1% y 73,6 respectivamente) del total de la serie se compone de un espectro temporal amplio con diferencias importantes entre los diferentes periodos que pueden actuar como factor de confusión. Las diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias globales por grupos son manifiestas a 1, 3 y 5 años, en la serie 1 son del 72,8 %, 63% y 55,4% respectivamente mientras que en la serie 2 es del 91,5 %, 83,4% y 79,2%.

Las supervivencias globales del total de la serie son equiparables a las recogidas por el RETH [140] con un resultado del 86,7%, 79,6% y del 74,6% a 1, 3 y 5 años. La mejoría en las tasas de supervivencia globales también son recogidas por este registro, en el periodo del 2013 al 2015 refieren una supervivencia del 90,8%, 85,7% y 82,6% a 1,3 y 5 años, próximas a las de nuestra Serie 2.

Es importante mencionar que el registro nacional recoge la supervivencia independientemente de la patología de base, en nuestra serie analizamos pacientes con un proceso tumoral. Por lo tanto, y en base a los datos de nuestra serie es interesante valorar la influencia de la recidiva tumoral en la supervivencia global de los pacientes trasplantados. En la Figura 9 se han clasificado las supervivencias globales de los pacientes dependiendo de la recidiva tumoral y de en qué momento se produce evidenciando una influencia muy significativa.



Supervivencia global	1 año	3 años	5 años
Sin recidiva	88,2%	85,2%	81,9%
Recidiva precoz	66,7%	31,3%	10,4%
Recidiva tardía	96%	58,3%	29,2%

Figura 9. Supervivencia global de los pacientes trasplantados según recidiva tumoral.

Tras estudiar la Figura 9 consolidamos la recidiva tumoral como el principal condicionante en la supervivencia global de los pacientes trasplantados hepáticos, sin la cual las cifras a 1,3 y 5 años serían muy superiores.

6.4 ¿CUAL ES LA TASA DE RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA DE LA SERIE ANALIZADA?

La recurrencia del HCC es la principal circunstancia que limita la supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos por esta causa en el mundo, por lo tanto es el principal motivo que justifica la diferencia en las cifras de supervivencia de las indicaciones de TH y se convierte en la principal complicación a evitar. Además debemos tener en cuenta que es previsible que experimentemos un aumento de pacientes con recidiva tumoral debido al incremento de porcentual de TH por HCC y los diferentes criterios de aceptación con mayor carga tumoral que están siendo aceptados en los últimos años [99, 169].

Uno de los estudios que más pacientes trasplantados hepáticos por HCC analiza (16.622 pacientes de los cuales 4.480 cumplen criterios de estudio) en la literatura, usa la base de datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) y tiene por objetivo comparar las tasas de recurrencia de HCC en EE.UU. y la supervivencia global en pacientes con y sin VHB [100]. Donde las características de los pacientes relacionadas con edad, género y MELD no difieren de la serie analizada y solo el 1,3% excedían los criterios de Milán. El estudio refleja una supervivencia a los 5 años del 80% y una tasa de recurrencia en ese tiempo del 5,5%; 7,5% para pacientes con VHB, un 5,2% para pacientes con VHC+, 4,2% en pacientes con hepatitis alcohólica y un 3,4% en pacientes con esteatosis no alcohólica o cirrosis criptogénica (Figura 40).

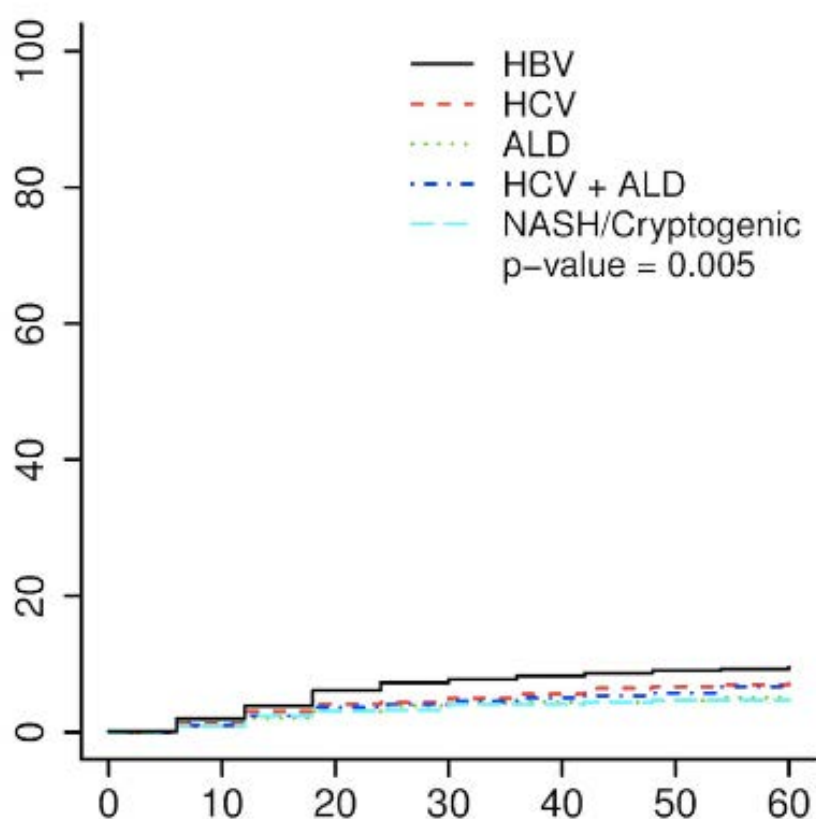


Figura 40. Recurrencia del HCC tras el trasplante hepático según la etiología de enfermedad hepática.

El estudio concluye que existen diferencias estadísticamente significativas entre dos grupos ($p=0,005$) tras ajustarlos según edad de los pacientes, sexo, raza y factores de riesgo. Al ser comparados con los pacientes con hepatitis alcohólica, los pacientes con VHB presentan 1,9 veces mayor Hazard de recurrencia (HR 1,9 IC 95% 1,2 – 2,9). Al mismo tiempo, al ser comparados con pacientes con esteatosis no alcohólica o cirrosis criptogénica, aquellos con VHB presentan 1,8 veces mayor Hazard de recurrencia (HR, 1,8; 95% CI, 1.1-2.9).

Nosotros hemos analizado la influencia de la serología del paciente en el riesgo de recidiva tumoral así como el de patologías y tratamientos previos. A pesar de encontrar diferencias en las supervivencias a 1,3 y 5 años de pacientes con y sin VHC o VHB estas diferencias no son estadísticamente significativas para ninguno de los virus. Lo mismo sucede al analizar las diferencias para CMV y VEB, es probable que sea necesaria una muestra mayor como la del estudio referido.

Otra de las publicaciones mas relevantes para el análisis de la recidiva tumoral en pacientes trasplantados hepáticos recoge 574 pacientes intervenidos en cuatro centros italianos para demostrar la superioridad de los niveles de AFP con respecto a los criterios de Millán para predecir la recidiva tumoral [101]. En el estudio presentan un índice de recidiva tumoral del 13,5% con una mortalidad postoperatoria del 7,7%, del mismo modo al analizar los órganos extraídos comprueban que un 24,7% de los pacientes excedían los criterios de Milán. Comparamos los datos con nuestra muestra donde presentamos un **índice de recidiva** del 15,2% y una mortalidad postoperatoria en el primer mes del 7,8% (pacientes eliminados del estudio al no poder evaluar la recidiva) siendo cifras muy similares. Del mismo modo lo comparamos con nuestras cifras de incumplimiento de criterios de Milán en el explante del 21,3%, al ser dividida por grupos la cifra ha evolucionado de un 29,6% en la serie 1 a un 16,2% en el grupo más reciente. Esta diferencia podría estar relacionada con la mejora y desarrollo de las pruebas de imagen, la disminución del tiempo en lista de espera así como el tratamiento en ella.

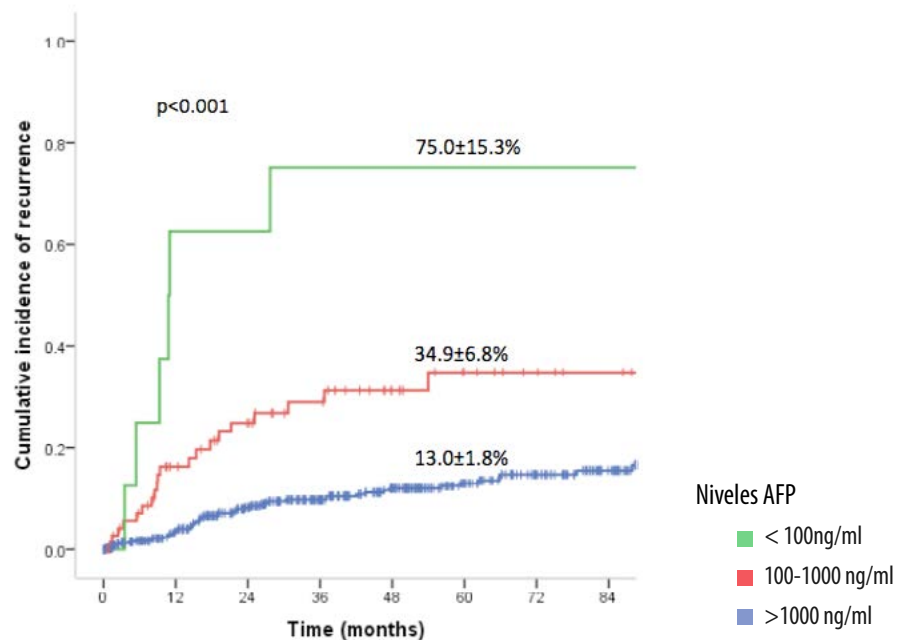


Figura 41. Riesgo de recidiva tumoral según los niveles de AFP pretrasplante.

La tasa de recidiva con respecto a los niveles de AFP es analizado en diferentes series [101,102] según Score AFP < 2 o > 2 . La probabilidad de recurrencia del $13.2\% \pm 1.8\%$ en pacientes con Score AFP < 2 vs un riesgo de recidiva del $49,8 \pm 8,7\%$ en el otro grupo de pacientes ($p < 0,001$, HR = 4,98) como se muestra en la Figura 42. Del mismo modo analiza la probabilidad de recidiva tumoral en pacientes dentro de los criterios de Milán y más allá de ellos, con y sin VHC y VHB, muestra resultados estadísticamente significativos con reducción generalizada de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que exceden los criterios, con VHC+ y VHB+. En nuestra serie también se analizó la probabilidad de recidiva basándonos en los niveles de AFP independientemente de la serie, los resultados muestran una diferencia significativa ($p < 0,001$) con una probabilidad de recurrencia del $9,9 \pm 0,9\%$ en pacientes con cifras $< 10\text{ng/ml}$ vs $23 \pm 2,2\%$ en el resto de pacientes.

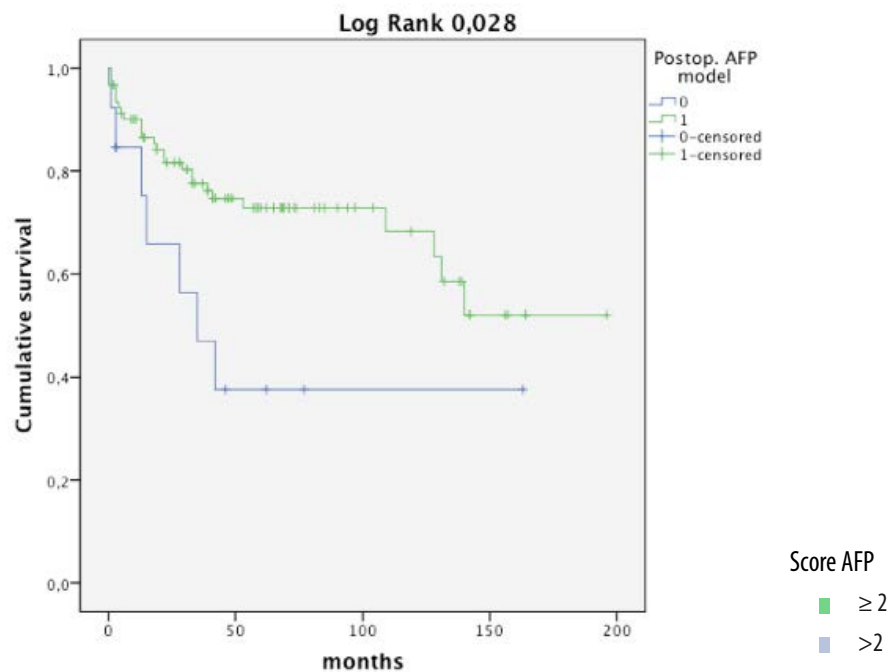


Figura 42. Comparación de supervivencia libre de enfermedad según el Score AFP

Llama la atención al estudiar los niveles de AFP de la muestra que presentan una media muy elevada debido a su gran dispersión (100,2 ng/ml), mientras que la mediana es de 8,2 ng/ml.

También cabe mencionar otro artículo Italiano [103] que analiza un total de 131 pacientes trasplantados por HCC presentando 19 recidivas tumorales (14,5%) con un tiempo medio de recidiva de 40,5 meses desde la intervención. Este artículo propone un nuevo score de recidiva teniendo en cuenta el diámetro máximo del tumor y la diferenciación tumoral con una curva ROC de 0.878 ($p < 0.001$), estos datos mejoran la precisión de los criterios de Milán para predecir la recurrencia de HCC. Según su modelo, el riesgo relativo estimado de recurrencia de HCC después del TH (IC 95% para cada factor) viene dado por esta fórmula:

$$0.382 \times (\text{Tamaño del tumor en cm}) + 1.613 \times (1 \text{ si es G3-4} / 0 \text{ si G1-2})$$

En su score intervienen dos factores, el tamaño tumoral total y el grado histológico, ambos han demostrado ser significativos de forma independiente en nuestra muestra. Cuando extrapolamos estos factores a nuestro estudio, valoramos que no sólo presentan un elevado poder estadístico en el análisis univariante, sino que, en ambos multivariantes son potentes. En el primer análisis que recoge los factores más significativos en el univariante, el tamaño tumoral muestra un OR de 1,42 IC95% (1,18-1,75), $p=0,0001$. En el análisis multivariante que analiza los diferentes factores histológicos una vez más el tamaño tumoral y los grados de Edmonson forman parte de los factores analizados.

En España existes escasas publicaciones a cerca del índice de recidiva tumoral en pacientes trasplantados hepáticos y su asociación con factores de riesgo, una de ellas estudia de forma retrospectiva un total de 480 pacientes trasplantados hepáticos, de los cuales 109 fueron intervenidos por HCC en el Hospital de la Candelaria de Tenerife [104]. Su estudio presenta 8 recidivas tumorales (7%) que al analizar obtienen diferencias estadísticamente significativas con respecto a pacientes sin recurrencia para los niveles de AFP, el valor TNMp, el grado de Edmonson y la infiltración vascular y capsular. Sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas para la recidiva tumoral en pacientes según el cumplimiento de los criterios de Milán ni los Up to 7.

En nuestra serie al analizar de forma retrospectiva las recidivas tumorales y su cumplimiento a los criterios Up to 7 con respecto a los criterios de Milán encontramos supervivencias medias muy similares para los pacientes cumplidores ($221,87 \pm 8,98$ meses y $229,90 \pm 8,37$ meses respectivamente). La recidiva tumoral ocurre en el 12,3% de los pacientes que cumplen los criterios Up to 7 vs 10% de los cumplidores de los Criterios de Milán sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. A pesar de no encontrar diferencias al igual que en el estudio mencionado, el valor de los criterios Up to 7 ha demostrado poseer una especificidad mucho mayor (95,5% vs 89,2%).

Por lo tanto, nuestro estudio supone una diferencia con respecto a estudios previos, no sólo al analizar un mayor número de pacientes trasplantados hepáticos, sino del mismo modo al realizar un análisis más exhaustivo de otros factores de riesgo que podrían influir esta recaída y no centrarse de forma única en los factores histológicos. Durante el seguimiento de los pacientes se han recogido un total de 32 recidivas, el 15,2% de los pacientes trasplantados hepáticos por HCC. Del total de pacientes con recidiva tumoral el 62,5% (20 pacientes) presentaron una recidiva tardía (> 12 meses) mientras que el 37,5% de los pacientes sufrieron recidivas tumorales precoces (12 pacientes).

6.5 ¿CUÁLES SON LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RECIDIVA TUMORAL?

6.5.1 ¿Es posible validar otros índices de recidiva publicados?

Hasta hace pocos años no existía un score pronóstico de recurrencia del HCC en pacientes trasplantados hepáticos que incluyera tanto factores previos al trasplante como características del explante para cuantificar el riesgo de recidiva, aunque en la literatura existan abundantes publicaciones que analizaban diferentes aspectos sin llegar a aunarse. El objetivo de crear un **índice** que aúne todos los factores sería identificar a los pacientes que precisan terapia adyuvante y vigilancia especial tras el trasplante para detectar de forma precoz la recidiva del HCC, optimizando de esta forma los resultados del TH. Ha sido recientemente cuando un grupo de investigadores de un gran estudio multicéntrico han creado y validado el Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT), una escala que incluye tres variables principales: la presencia de invasión microvascular, los niveles de AFP y el sumatorio del diámetro tumoral y de número de nódulos en el explante [85]. Dichos ítems se reflejan en la Tabla 44.

Tabla 44. puntuación en índice RETREAT según factores de riesgo.

Factor	Puntuación RETREAT
AFP previa al trasplante (ng/ml)	
0-20	0
21-99	1
100-999	2
≥ 1000	3
-Presencia invasión microvascular	2
Diámetro de nódulo mayor + nº de nódulos	
0	0
1-4,9	1
5-9,9	2
≥ 10	3

El estudio RETREAT permite identificar, dentro de los pacientes que cumplen criterios de Milán previo al trasplante, el riesgo de recurrencia del HCC según su score que va de 0 a 5 dando un valor de 0% al 75% de probabilidad. El estudio detalla factores predictores de recurrencia que se probaron en una cohorte de 721 pacientes que se sometieron a TH entre 2002 y 2012 en 3

centros de referencia (Universidad de California-San Francisco; Clínica Mayo, Rochester; y Clínica Mayo, Jacksonville) para crear el score RETREAT. Esto se validó posteriormente en una cohorte de 341 pacientes que también cumplían con los criterios de Milán radiológicamente previo a la intervención en el centro de trasplantes de la Universidad de Toronto.

EL estudio RETREAT concuerda con los datos analizados en nuestra serie. Primero otorga una gran importancia al valor de AFP pretrasplante, como hemos referido previamente nos hemos basado en él para analizar los datos según niveles de corte de 10 ng/ml y 200ng/ml. El primer valor presenta una asociación estadísticamente significativa para la supervivencia libre de enfermedad mientras que valores por encima de 200 ng/ml han demostrado presentar un riesgo elevado de recidiva precoz postTH. El siguiente valor que incluye el score es la microinvasión vascular, en nuestro caso, junto con la invasión capsular son los dos factores que más poder de asociación muestran a la recidiva del HCC. Por último, el tercer valor que contempla es el tamaño tumoral total que coincide con lo estudiado en los resultados de nuestra muestra (los factores histológicos son descritos en el apartado 6.5.6 Factores relacionados con la histología tumoral).

En ese mismo año se publica el "Modelo de recurrencia después del trasplante de hígado" (MORAL) para el carcinoma hepatocelular [88]. El artículo surge de la necesidad de completar las carencias de los criterios de Milán para la selección de estos pacientes de cara al trasplante, al no tener en cuenta factores biológicos que han demostrado significación estadística en estudios aislados como la proporción de neutrófilos y linfocitos (NLR) y los niveles de Alfa-fetoproteína.

Este estudio se basa en el análisis de 339 pacientes y realiza un estudio multivariante con regresión logística de COX, donde tienen en cuenta 3 factores de riesgo independientes y obtenidos previos a la intervención quirúrgica (un $NLR \geq 5$ [HR: 6.2], $AFP > 200$ [HR: 3.8], y $Tamaño > 3$ cm [HR: 3.2]) para otorgar una puntuación de 0 a 13. El estudio realiza una escala pre y post-MORAL donde valora el riesgo de recidiva antes y después de la cirugía, obteniendo una predicción de recurrencia muy superior a los criterios de Milán, concretamente un valor predictivo de 0,82 y 0,87 respectivamente frente a los criterios de Milán con 0,63. Cuando se combinan los valores pre y post-MORAL el valor predictivo es de 0,91. Por lo tanto con esta nueva herramienta se puede obtener un valor preciso que predice la recurrencia y estratifica el riesgo antes y después de la cirugía.

Del mismo modo al comparar los resultados que arroja el estudio Moral comprobamos que su score no puede ser validado en nuestra serie debido únicamente a los resultados del NLR. Hemos analizado el NLR agrupando la muestra en tres sectores según su índice, a pesar de encontrar una mayor proporción de recidivas de HCC en pacientes con un mayor índice, estas diferencias no han sido estadísticamente significativas ($p=0,48$). Al transportar los resultados a una curva de ROC hallamos un área bajo la curva de 0,49 con un error típico de 0,6, es decir, escaso valor predictivo.

Sin embargo los niveles de AFP (punto de corte de 200ng/ml) y la importancia del tamaño tumoral total si presentan significancia estadística en nuestro análisis.

6.5.2 Factores relacionados con el receptor

La asignación de órganos es realizada por la ONT según los acuerdos alcanzados por diferentes sectores sanitarios y pretende conservar los principios de igualdad y equidad en el territorio nacional, para lo cual sigue una serie de criterios clínicos priorizando a pacientes con fallo de órganos y deterioro importante de la función del mismo. El HCC es una de las indicaciones de trasplante hepático, el principal factor limitante a la hora de asignar un órgano a estos pacientes es que en ellos se puede presentar junto a un menor deterioro funcional cuando cumplen los criterios de Milán con respecto al que presentan los pacientes con otras indicaciones de trasplante por diferente etiología. Los pacientes con HCC y deterioro avanzado de función hepática suelen presentar un estadio avanzado que podría hacerles no subsidiarios de este tratamiento. Diversos estudios demuestran que el deterioro de la función hepática y por tanto el CHILD/Meld elevado favorecen la recidiva tumoral tras resección, ablación y el trasplante hepático [109].

En nuestra serie hemos analizado la influencia del deterioro funcional hepático (cuantificado mediante el CHILD) en la recurrencia del HCC de forma global, no obteniendo resultados estadísticamente significativos. Sin embargo cuando analizamos su influencia por series (series 1 y 2 del estudio), se comprueba que existe un mayor número de recidivas de forma significativa en pacientes con CHILD B con respecto al A ($p=0,05$). Esta diferencia no se extrapola al CHILD C debido probablemente al reducido número de pacientes trasplantados con un estadio funcional tan elevado que impide obtener una n representativa. Este hallazgo incita a pensar que la función hepática de los pacientes en el segundo periodo (Serie 2) ha sido optimizada con respecto al primer periodo antes del TH, por ello han llegado un menor número de pacientes con CHILD B en los cuales se han evidenciado más recidivas. Podemos demostrar que en nuestra serie, al igual que en la literatura más reciente, el grado de función hepática del receptor previo al trasplante podría influir en la recidiva posterior. Debido a la necesidad de optimizar ese grado se ha evolucionado apoyando el desarrollo de terapias de control del VHC en hígados cirróticos y mejora de la función hepática. Destacamos además la importante diferencia existente en la distribución de los pacientes en ambos periodos estudiados según el grado de CHILD: en la primera serie un 22,2% de los pacientes eran CHILD A mientras que en el segundo período solo fue del 5,2%. Este dato refleja el cambio de indicación de tipo de tratamiento quirúrgico en los pacientes con HCC con la llegada de nuevas técnicas de resección como la cirugía laparoscopia.

Existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de edad de los receptores así como en el porcentaje de hipertensión portal (cuantificado en Child), sin embargo no existe relación entre estos datos y la recidiva tumoral en los grupos. Uno de los últimos estudios publicados que intenta determinar el impacto de la edad del receptor en los TH analiza 9415 pacientes trasplantados en Corea entre 2007 y 2016 [186]. El estudio concluye que, en los receptores mayores de 70 años, el riesgo de muerte postoperatoria fue 4 veces mayor que en pacientes de 50-55 años de media de edad, además presentaron 3 veces más complicaciones perioperatorias y el coste total del procedimiento fue significativamente más caro.

Además del CHILD existen otras escalas pronósticas que usan el MELD para mejorar la estratificación del riesgo de recidiva tumoral. Algunos estudios [187, 188] muestran en sus resultados la puntuación MELD (cociente de riesgos [HR] 39.6, $P < .001$) como uno de los factores de riesgo independientes para la recurrencia más sensibles y con estimación de supervivencia post-trasplante.

Uno de los factores que ha demostrado presentar un mayor factor de asociación con la recidiva tumoral han sido los niveles de progresión de la AFP durante el tiempo en LE. El valor de la AFP es muy conocido y existen diferentes estudios que incorporan sus niveles a los factores pronósticos unido a Criterios de Milán o grado histológico [101,102,104].

Tomado como punto de corte la cifra de AFP de 10 ng/ml (para comparar la muestra con valores de referencia en la literatura [189]), hemos analizado la influencia de valores preTH con la supervivencia libre de enfermedad encontrando diferencias significativas ($p=0,032$) que asocian las cifras más altas con un mayor riesgo significativo de recidiva tumoral. Se han estudiado estos mismos valores de forma independiente en las diferentes etapas en las que se divide el estudio, el resultado es un aumento de la significación estadística en el segundo periodo formado por la serie 2 ($p=0,018$). Sin embargo se pierde significancia estadística en el grupo de pacientes trasplantados en la primera etapa (Serie 1) en relación probablemente a una menor supervivencia libre de enfermedad global al interferir otros factores que hemos demostrado que han influido, como el tratamiento en lista de espera o el cumplimiento de criterios de Milán. Los resultados obtenidos nos confirman la importancia de monitorizar los valores de este marcador sérico durante el tiempo en lista de espera al guardar una alta relación con el estado de diseminación del HCC, llegándose si es preciso a excluir al paciente ante elevaciones significativas de AFP durante el periodo en LE.

El valor y el cálculo de los valores de AFP ha sido uno de los aspectos que se han puesto en valor en los últimos años y que se han optimizado junto con los estudios de imagen o la carga tumoral durante el tiempo en lista de espera. Observamos en la muestra estudiada que los pacientes de la serie 2 el porcentaje de pacientes trasplantados con cifras de AFP inferiores a 10 ng/ml fue un 60% superior al presente en la serie 1 reflejando una mejor selección de tratamiento y de pacientes incluidos en la lista de espera.

Existen otros artículos [190,191] que establecen el valor de 200 ng/ml de AFP como una cifra determinante en la recidiva tumoral, hemos realizando un análisis de los pacientes a partir de este rango validado. Al realizar el análisis estadístico no se ha evidenciado una significación estadística ($p=0,058$) con respecto a la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo hemos realizado una curva de COX encontrando que existe una relación estadísticamente significativa potente ($p=0,017$) entre los pacientes con niveles de AFP superiores a 200 ng/ml preTH y la recidiva tumoral precoz comparado con pacientes con niveles inferiores.

Al analizar las curvas de supervivencia global y la supervivencia acumulada libre de enfermedad teniendo en cuenta ambas cifras (10 y 200 ng/ml) de AFP existen diferencias llamativas. En el primer caso la curva en los pacientes con niveles superiores a 10 ng/ml disminuye de forma progresiva con respecto a los pacientes con niveles inferiores a este límite. Sin embargo los pacientes con niveles superiores a 200ng/ml presentan la caída más acusada en la supervivencia libre de enfermedad antes de los primeros 20 meses post-trasplante (Figura 15).

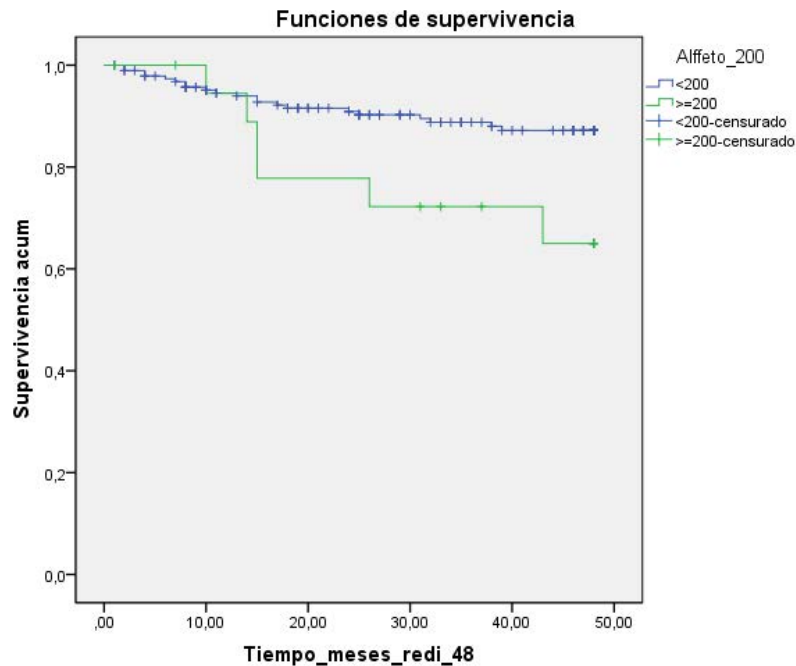


Figura 15. Supervivencia LE. en relación con niveles de Alfa-fetoproteína divididos en 2 grupos con niveles < y ≥ a 200 ng/ml.

Por lo tanto es evidente que los niveles de AFP superiores a 200 ng/ml suponen un factor de riesgo independiente para la recidiva precoz del HCC. Mediante el cálculo de una curva de ROC con un área bajo la curva significativo, denotamos que estos niveles analíticos predicen la recidiva precoz con una especificidad del 92,2% y un valor predictivo negativo del 86,4%.

Una de las publicaciones más interesantes que comparten el valor de 200 ng/ml como cifra sensible para predecir recurrencia en World Journal of Surgery concluye que, un ratio Plaquetas linfocitos elevado y AFP ≥ 200, fueron predictores independientes de recurrencia precoz (<1 año) después del tratamiento quirúrgico del HCC demostrando una supervivencia muy mermada en estos casos [110]. Es cierto que en el estudio todos los pacientes son tratados con resección hepática y por lo tanto presencian una función hepática, estadio tumoral y un tratamiento diferente al de los pacientes de la serie de nuestro estudio. Es importante tener en cuenta que existe una gran heterogeneidad entre estudios que consideran valores de corte de AFP variable que oscilan

entre 32 y 400 ng/ml con resultados sorprendentemente contradictorios. En este estudio, aunque valoran distintas cifras de corte, finalmente deciden utilizar los valores de corte comúnmente aceptados de 200 y 400 ng/ml. En nuestra serie no encontramos relación estadística entre los niveles de Plaquetas linfocitos y la supervivencia de los pacientes que reciben un TH.

6.5.3 Factores relacionados con el donante

En la búsqueda por ampliar el número de donantes han sido varios grupos los que han estudiado la influencia de la edad del donante y las complicaciones tras el TH. Al analizar los datos relacionados con el donante en diferentes publicaciones no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la edad del donante y la recidiva tumoral.

Los donantes de más de 70 años suelen considerarse como hígados marginales debido al conocido riesgo de fallo primario del injerto, complicaciones isquémicas y peor manejo del VHC en el receptor. Existen diferentes teorías relacionadas con la senescencia que justifican el mayor número tumores con el paso de la edad, alteraciones en el metabolismo, déficits inmunitarios e incluso los radicales libres. Sin embargo no está clara la influencia de esta tendencia a la hora de contemplar donantes de más edad ni de las posible repercusiones en los futuros donantes.

Se han publicado numerosos estudios que analizan las posibles complicaciones del trasplante con donantes añosos. Existen estudios que no hallan diferencias estadísticamente significativas, como un análisis retrospectivo del grupo de Mor E. [105] donde se analiza la supervivencia y las complicaciones mayores de un total de 310 pacientes trasplantados hepáticos en un periodo de 10 años consecutivos comparando donantes menores y mayores de 70 años, donde no encuentran diferencias significativas entre en grupo control y el grupo de donantes añosos a 1, 3 y 10 años de supervivencia del receptor ni supervivencia del injerto. Del mismo modo la tasa de complicaciones biliares y vasculares fue similar concluyendo que los injertos de donantes mayores de 70 años pueden ser igual de seguros si la isquemia fría es menor de 8 horas.

Sin embargo otras publicaciones [106] recomiendan cautela a la hora de expandir criterios en este sentido, incluso existe un estudio retrospectivo con análisis de regresión logística que ha demostrado que los órganos subóptimos (donantes > 60 años, con índice de masa corporal > 35, diabetes o esteatosis grave) se asocian a un aumento en la tasa de recurrencia después de un TH [107]. A pesar de ello la relación riesgo-beneficio de la supervivencia postrasplante sigue a favor del uso de donantes marginales para pacientes con HCC [108].

Durante el descriptivo de los datos usados de la serie analizada, llama la atención una mayor media de edad en los donantes de la serie 2 con respecto a la serie 1 que concuerda con el análisis del RETH donde se evidencia una media de edad en ascenso [94]. En el análisis de nuestra

serie se han establecido cuatro grupos según la edad del donante, no hemos encontrado diferencias significativas ($p=0,82$) entre la supervivencia libre de enfermedad en los diferentes grupos de edad (Figura 21).

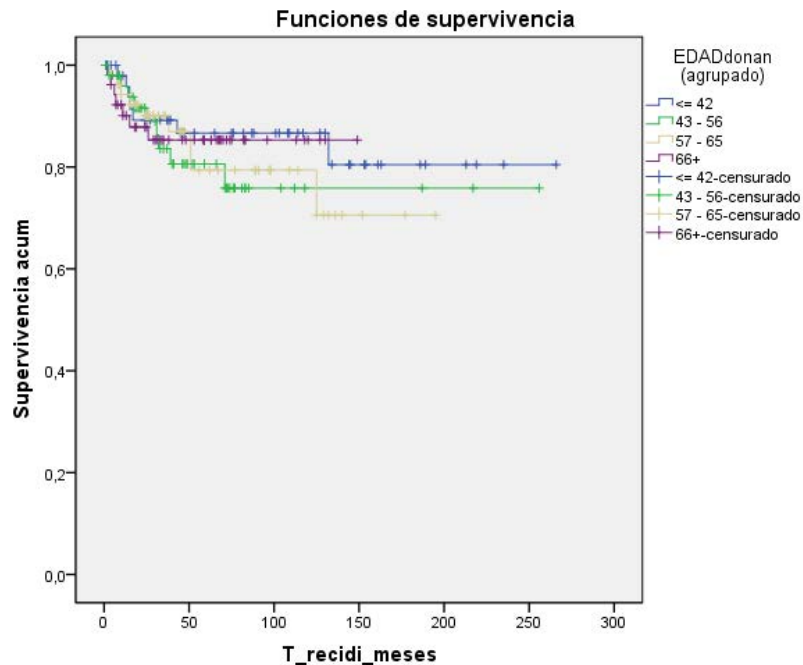


Figura 21. Supervivencia de los receptores según 4 grupos de edad del órgano donante.

Sucede lo mismo al analizar el número de fármacos usados durante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica del donante no suponiendo un factor de riesgo para la recidiva y no afectando a la supervivencia libre de enfermedad.

6.5.4 Factores relacionados con el tratamiento en lista

Los pacientes con HCC que han sido presentados en comité de trasplantes y han sido incluidos en la lista de espera de trasplante hepático suelen recibir tratamiento con diferentes tipos de terapia locoregional (TLR) cuyo objetivo es prevenir la progresión del HCC o reducir la carga de enfermedad medible para evitar la progresión tumoral, e incluso en un grupo reducido de pacientes este tipo de tratamiento pretende poder hacer un Downstaging para poder ser incluidos en LE. A pesar de que la utilidad de estas distintas terapias ha quedado patente en la literatura, un metaanálisis reciente concluye que el uso de TLR no siempre se asocia a mejores resultados. Este estudio establece que el uso de TLR sólo es recomendable cuando el tiempo en lista de espera se prevé superior a 6 meses [111].

En nuestra serie de 211 pacientes el análisis refleja en el grupo de pacientes con diferentes tratamientos en lista de espera (128 pacientes) un 9,3% de recidivas a lo largo de todo el periodo (12 pacientes) siendo la tasa de recidivas postrasplante significativamente mayor en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento en lista (24%). El Hazard Ratio muestra que los pacientes que no reciben tratamiento en lista de espera tienen un promedio 2,37 veces más riesgo de presentar recidivas de HCC en su seguimiento ($p=0,029$). Al dividir a los pacientes cronológicamente según los grupos de estudio se mantiene la significación en ambos. El TLR es uno de los motivos que hace necesario el análisis por periodos de la serie, la proporción de pacientes que reciben algún tipo de tratamiento es muy diferente en el primero y el segundo (del 35,8% al 76,2%). Esta diferencia es una de las causantes que justifica la disparidad de recidivas del HCC por grupos.

Por lo tanto, la supervivencia libre de enfermedad ha resultado significativamente diferente en los pacientes con y sin TLR tanto de forma global como al analizarlo por etapas. Sin embargo, tal y como se describe en la literatura no encontramos una diferencia significativa en la supervivencia según qué tipo de TLR reciben, ni de forma global ni por series. La tendencia por lo tanto va encaminada a tratamientos menos agresivos y con menor mortalidad a igualdad de resultados [112].

Por último se ha intentado discernir si el tratamiento en lista recibido afecta a la recidiva del HCC a lo largo de todo el seguimiento del paciente. Los resultados aplicados al tiempo de seguimiento son significativos con un $p=0,003$, es decir, los pacientes que reciben TLR no solo presentan un número menor de recidivas de forma general, sino que además los que suceden son más precoces con respecto a pacientes sin tratamiento. El TLR disminuye la recidiva tumoral general y de forma más específica recidivas a largo plazo. Esta asociación no ha sido descrita en la literatura, a pesar de precisar estudios con mayor potencia estadística, sugiere que el binomio TLR más TH podría suponer una estrategia de tratamiento contra el HCC efectiva a largo plazo provocando, cuando se realiza de forma correcta y bien indicada, un mejor control de la enfermedad local y al mismo tiempo potencialmente diseminada.

6.5.5 Factores relacionados con la técnica quirúrgica

No encontramos literatura que describa la relación entre las diferentes características y variaciones dentro de la técnica quirúrgica del trasplante hepático y la influencia en la recidiva del HCC.

En nuestra serie hemos recogido aspectos relacionados con las diferentes soluciones de preservación usadas a lo largo del tiempo, aspectos técnicos de preservación de la vena cava (Piggy Back), el uso de drenaje biliar (tubo en T) y el tipo de anastomosis biliar, el diagnóstico

intraoperatorio de trombosis portal e incluso la presencia de rechazo celular agudo sin encontrar diferencias significativas en el índice de recurrencia del HCC ni de la serie global ni por series con estos factores.

En un estudio reciente que analiza de forma retrospectiva 673 pacientes con TH por HCC intenta encontrar que el tiempo de isquemia fría fue el único factor pronóstico independiente del donante para predecir la recurrencia del carcinoma hepatocelular en su serie (razón de riesgo = 2.234, $P = 0.007$). Al agrupar a los pacientes según el tiempo de isquemia fría en intervalos de 2 horas, el valor de corte óptimo fue de 12 horas. Este estudio propone la integración del tiempo de isquemia fría en los criterios de Milán mejorando la precisión para predecir la recurrencia del HCC ($P < 0.05$) [113]. En los datos de la serie analizada el tiempo de isquemia fría medio fue de 6 h, por ello hemos establecido este límite con intención de establecer el impacto que pudiera tener en la recidiva. A pesar de identificar un 62,5 % de las recidivas en el grupo con tiempo de isquemia fría superior a 6 horas y suponer con ellos datos relevantes desde el punto de vista clínico, las diferencias halladas no son significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,07$) pudiendo deberse a otros factores que influyen en el seguimiento y tratamiento de esos pacientes más complejos. Debemos estudiar en el futuro la influencia de este ítems con una serie mayor o en estudios con más potencia.

La transfusión alogénica de glóbulos rojos es un tratamiento para la anemia que se usa con frecuencia en pacientes con Cancer que van a ser intervenidos o durante la cirugía. Sin embargo, se han planteado inquietudes sobre el efecto negativo de la transfusión de sangre en los resultados oncológicos. Se cree que la inmunomodulación y las respuestas inflamatorias sistémicas relacionadas con la transfusión de sangre están relacionadas con resultados oncológicos adversos [172,173]. La mayoría de grupos que estudian esta relación concluyen que no hay repercusión entre la transfusión de hemoderivados y la recidiva del HCC [114,115]. Se ha analizado del mismo modo la influencia que pueda tener en la recidiva tumoral la necesidad de transfusiones de hemoderivados (hematíes, plaquetas o plasma) durante el acto quirúrgico. El único factor significativo ($p=0,015$) ha sido la transfusión de plasma, los pacientes sin recidiva tumoral requirieron un total de $2,71 \pm 0,53$ bolsas mientras que los pacientes con recidiva del HCC necesitaron una media de $4,03 \pm 1,11$ bolsas.

Es conocido que las transfusiones de plasma pueden influir en la inmunomodulación al afectar a factores de la inflamación pudiendo alterar los resultados oncológicos en cánceres de diferente estirpe. Algunos estudios publicados recientemente alertan de que el uso de transfusiones de plasma de forma perioperatoria se asocia de forma independiente con malos resultados oncológicos en pacientes metástasis hepáticas de cáncer colorrectal [192,193]. Sin embargo en otros artículos no encuentran relación significativa entre la necesidad de plasma y los resultados quirúrgicos de pacientes intervenidos de HCC [194], a pesar de lo cual recomiendan su uso en caso excepcionales por posibles efectos adversos.

6.5.6 Factores relacionados con la histología tumoral

La histología tumoral es uno de los aspectos más estudiados para los análisis de la recurrencia y que al mismo tiempo han demostrado mayor repercusión en el grado de progresión tumoral en el HCC y, por lo tanto, más relación con la recidiva tumoral [31, 62, 71, 74, 85, 92, 103]. No en vano los criterios de trasplante como los Criterios de Milán y los Criterios Up to 7 contemplan características histológicas del tumor como número de nódulos y tamaño de los mismos.

El desarrollo de las técnicas de imagen cada vez más precisas unido al mejor conocimiento de la biología tumoral ha posibilitado el diagnóstico definitivo sin necesidad de biopsia de la lesión. A pesar de que el desarrollo de técnicas no invasivas facilita y agiliza el screening y diagnóstico de pacientes con HCC al mismo tiempo que elimina la morbilidad de esas técnicas, perdemos la posibilidad de realizar un estudio histológico del tumor previo al trasplante como la diferenciación tumoral. Las guías de consenso relegan el uso de la biopsia a casos en los que los estudios de imagen no son resolutivos o el comportamiento de la lesión es sospechoso.

Con respecto al número de nódulos en nuestra serie existen diferencias significativas ($p=0,002$) en pacientes con o sin recidiva posterior. Los pacientes sin recurrencia del HCC presentaban una media de $1,51 \pm 0,063$ nódulos mientras que los paciente con recurrencia contaban en el explante una media de $2,28 \pm 0,27$ nódulos con una Hazard ratio de 1,64. Es decir, si en el explante se hallan más de 2 nódulos es 1,64 veces más probable presentar una recidiva de HCC que si se presentan 2 o menos nódulos.

El número de nódulos se asocia en todos los criterios de clasificación de forma inequívoca con el tamaño tumoral debido que son las dos características más fácilmente constatables en los estudios de imagen. Una de las excepciones la hallamos en los criterios de Toronto [174], que se aplican a pacientes más allá de los criterios de Milán independientemente del número o tamaño de la lesión, sin embargo es precisa la biopsia para determinar el grado de diferenciación tumoral. El grupo de Duvox en Francia [102] ha desarrollado un modelo que asocia el tamaño tumoral a las cifras de AFP y el número total de nódulos, establecen un punto de corte como predictiva de mayor tasas de recurrencia a partir de la cual recomiendan terapias de Downstaging previas al TH. Existen otros sistemas que también combinan el tamaño tumoral con diferentes criterios con el objetivo de prever la recurrencia del HCC tras el TH como la histología tumoral [152] o los niveles de PIVKA-II [154].

La consideración del tamaño tumoral es uno de los parámetros que más varían entre las diferentes publicaciones, el límite máximo es diferente en los distintos criterios como el establecido en los Criterios de Milán y los criterios asiáticos o los de Toronto donde no hay límite como ya mencionamos [174]. Del mismo modo hemos analizado el tamaño tumoral y su influencia en la recidiva tumoral, el tamaño tumoral total en los pacientes que no presentaron recidiva fue de

3,54 ± 0,12 cm frente a 5,08 ± 0,36 cm en los pacientes con recidiva ($p < 0,001$). Encontramos una asociación importante con la supervivencia libre de enfermedad con tamaño igual o inferior a 5 cm y aquellos que presentaban un tamaño superior en el explante. La media de supervivencia en los pacientes con tumores más pequeños es de 227,53 ± 9 meses, para los pacientes con más de 5 cm la supervivencia media es de 84,58 ± 8,62 meses ($p < 0,001$). Los resultados mantienen la significancia al dividir el análisis por periodos (Serie 1 $p = 0,005$ y Serie 2 $p = 0,01$). En definitiva, en nuestra serie tumores superiores a 5cm tienen 3,84 veces más probable una recidiva que aquellos con tumores igual o menores a 5cm. El uso del tamaño como criterio de más agresividad y relación con peor pronóstico viene determinado por la mayor probabilidad de invasión micro y macrovascular o invasión capsular.

Se ha estudiado la presencia de la necrosis tumoral en el explante, hallazgo que guarda una correlación estrecha con las TLR durante la espera en lista, demostrando del mismo modo una menor tasa de recidiva en aquellos pacientes donde se identificó necrosis tumoral completa en el explante, siendo 3,35 veces mayor la probabilidad de recidiva cuando esta no aparece. Por lo tanto los pacientes que reciben TLR sobre el tumor acaban desarrollando con una elevada probabilidad necrosis tumoral, de este modo la necrosis en el explante se establece como un buen marcador pronóstico de recidiva tumoral.

El grado de Edmonson-Steiner es una clasificación histológica del HCC atendiendo a tamaño y morfología celular del mismo y que ha demostrado correlacionarse con los resultados postquirúrgicos en diferentes estudios de HCC [174, 195]. En estos estudios se asocian grados mal diferenciados (III/IV) con peor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

El grado de diferenciación tumoral o grados de Edmonson han sido relacionados también con la recidiva tumoral precoz tras cirugía o trasplante (115) y por lo tanto eran datos que pretendíamos corroborar en nuestro estudio. Existe una concentración mayor de recidivas tumorales en pacientes con peor grado de diferenciación tumoral ($p < 0,001$). Del mismo modo al buscar la relación entre los grados de Edmonson y la supervivencia libre de enfermedad hallamos una supervivencia libre de enfermedad mejor en el grupo de pacientes con mejor diferenciación ($p < 0,001$).

Este análisis arroja resultados igualmente significativos al comparar las series 1 y 2 ($p = 0,009$ y $0,001$ respectivamente). Según la Hazard ratio los pacientes con grado III presentan un riesgo 1,43 veces superior a presentar una recidiva con respecto a los grados intermedios.

Otros de los ítems analizados es la invasión vascular y capsular analizada en el explante y que han sido analizada y publicadas con anterioridad por nuestro grupo (117) mostrando una distribución del 65,6% de las recidivas en el grupo con invasión vascular. La relación de infiltración vascular con tiempo libre de enfermedad ($p < 0,001$) refleja una supervivencia mayor para los pacientes sin infiltración vascular con respecto al otro grupo. La significación estadística se extiende a las dos series de estudio al analizarlas por separado con p muy similares. Por último la

curva de COX muestra que los pacientes con infiltración vascular tienen una Hazard ratio 10,01 veces más probabilidades de recidivas tumorales que aquellos sin la infiltración vascular.

Los resultados son similares para la invasión capsular. Las diferencias son significativas para la incidencia de recidivas tumorales ($p < 0,001$), los pacientes con infiltración capsular presentaron una mayor tasa de recidiva tumoral en su seguimiento que los pacientes sin infiltración capsular (47,3% vs 8% respectivamente). Del mismo modo al relacionar la infiltración capsular con la supervivencia libre de enfermedad obtenemos diferencias con $p < 0,001$ donde los pacientes sin infiltración tienen una media de supervivencia de $235,28 \pm 8,48$ meses frente a los $56,7 \pm 9,47$ meses de los pacientes con infiltración. Las diferencias de supervivencia libre de enfermedad se mantienen al analizarlas por grupos de estudio. La curva de COX muestra que los pacientes con infiltración capsular tienen un 11,09 más de posibilidades de presentar recidiva tumoral que el resto.

6.5.7 Factores relacionados con la inmunosupresión

Unido al desarrollo del TH como tratamiento para el HCC se ha ido investigando en las diferentes terapias inmunosupresoras tras el mismo. Uno de los problemas que han provocado la investigación de nuevas moléculas ha sido la influencia de los inmunosupresores en la oncogénesis. Los CNI como la ciclosporina y el tacrólimus se han visto implicados en la aparición de tumores de novo [196]. El grupo de los imTOR presentan un mecanismo antiproliferativo y antiangiogénico y los principales representantes son el Sirolimus y Everólimus. Una de las cualidades de este grupo de fármacos es que preservan la función renal y la principal ventaja es que se ha documentado un aumento en la supervivencia unido a una disminución en la tasa de recidivas de los pacientes trasplantados por HCC [197].

En nuestro centro el esquema de tratamiento inmunosupresor se ha adaptado a los nuevos avances, por lo tanto los pacientes han recibido diferentes esquemas de tratamiento a lo largo del tiempo. Al inicio el tratamiento se basaba en Corticoides y Ciclosporina, más tarde se incorporó el Tacrólimus y los últimos fármacos añadidos son los Inhibidores de la Rapamicina. Hemos basado nuestro estudio en la controversia existente en la literatura donde algunas publicaciones que encuentran un beneficio en el tratamiento con mTOR en pacientes trasplantados por HCC. Este beneficio se cuantifica en la mejoría en la supervivencia libre de enfermedad durante al menos tres años y una reducción de la tasa de recurrencia en comparación con la terapia estándar basada en inhibidores de calcineurina, sin un aumento significativo en la tasa de rechazo agudo (118). Sin embargo existen otros estudios que no encuentran beneficio en la prevención de la recidiva tumoral del HCC postrasplante (119).

En nuestra serie se ha analizado el uso de CNI, MMF y mTOR en el tratamiento postrasplante en pacientes con HCC no encontrando diferencias estadísticamente significativas para la incidencia de recidivas según el grupo de tratamiento. Al analizar la influencia del tratamiento en la supervivencia libre de enfermedad nuestros datos tampoco presentan resultados significativos de forma global ni por etapas.

Uno de los metaanálisis más potentes publicados hasta la fecha tiene por objetivo consolidar las ventajas de los imTOR con respecto a la supervivencia libre de enfermedad [118]. En sus resultados se objetiva un 10% de reducción de riesgo relativo de recurrencia del HCC sin poder determinar si es por el uso de esta terapia o por la ausencia de los CNI. Los resultados han sido extensibles a la supervivencia global con una mejoría significativa a 5 años. Su efecto a largo plazo aún no ha sido demostrado.

6.5.8 Factores de riesgo en el futuro

Las publicaciones más actuales han intentado estandarizar el seguimiento de pacientes post-TH determinando para ello el valor de la biopsia líquida. El análisis de células tumorales circulantes (CTCs) ha demostrado su utilidad en el pronóstico de recurrencia tumoral tras resección quirúrgica [185]. El ADN circulante (ctDNA) es otra de las líneas de investigación actuales para el seguimiento de estos pacientes que está demostrando resultados prometedores en fase experimental.

Desde nuestro punto de vista y tras objetivar el peso de la histología tumoral en el pronóstico postrasplante creemos que en el futuro se necesita un mayor desarrollo de predictores no invasivos. Además del mero número y tamaño del tumor, estos nuevos predictores deben ayudar a identificar los pacientes con alto riesgo de recidiva tumoral tras el TH. La evolución de las técnicas como el análisis de perfusión para evaluar el flujo sanguíneo y el volumen tumoral, desarrollando y protocolizando el papel de la PET con 18F-fluorodeoxiglucosa / TC, y mejorando el desarrollo de agentes de contraste o nanopartículas para RMN o TC que identifican la invasión microscópica sin necesidad de biopsia. El diagnóstico molecular ha presentado resultados prometedores pero no es muy efectivo debido a su riesgo inherente de sangrado, siembra o complicaciones de la biopsia de un paciente con cirrosis con o sin ascitis. La detección de ADN circulante también se postula como un nuevo predictor de agresividad y progresión permitiendo identificar aquellos pacientes cuyas imágenes no sean suficientes y menos invasiva que la biopsia.

6.6 ¿DEBEMOS MANTENER VIGENTES LOS CRITERIOS DE MILÁN EN NUESTRO MEDIO?

Nos hemos referido previamente a las perspectivas de aumento en la incidencia de HCC a nivel mundial, a pesar de lo cual solo alrededor del 30-40% de esos pacientes son susceptibles de posibles terapias curativas. Los mayores beneficios del TH se logran claramente cuando se aplican los criterios de Milán, que han sido ampliamente validados por las guías de Práctica Clínica de manejo de HCC (72,32), las guías de trasplante de hígado (71) y por la US United Network of Organ Sharing. A pesar de haber sido unos criterios en base a los cuales se han puesto de acuerdo diversas sociedades científicas, actualmente existen diferentes grupos que están explorando límites ampliados para el TH en pacientes con HCC.

El Dowstaging fue desarrollado en EE.UU. pero actualmente ha sido adaptado por diferentes grupos por todo el mundo. Este protocolo [175] consiste en aplicar TLR a pacientes con HCC que exceden los criterios para ser trasplantados. Gracias a estas técnicas el tamaño tumoral disminuye y los pacientes pueden adaptarse en muchas ocasiones a los criterios de UCSF [141] o incluso los criterios de Milán. Estos protocolos se han extendido y perfeccionado tanto que han surgido grupos donde la gran demanda de órganos y escasa oferta hace que hayan aconsejado el tratamiento mediante TLR como alternativa terapéutica completa para el HCC [176]. Los resultados de estos protocolos para pacientes de riesgo han llegado a ser similares en términos de supervivencia con respecto al TH en pacientes que cumplen los criterios de Milán [177].

Diferentes grupos se han lanzado a explorar los límites de la indicación del TH en estos pacientes basando la expansión de los criterios principalmente en el tamaño y número de tumores, en el caso de USCF (141) y Up to 7 (142), en el volumen del tumor (178) o incluso características moleculares basadas en la expresión génica (179). Finalmente, los niveles de AFP también se han incorporado a la selección de candidatos en los organismos de trasplante en países como Francia (102) y Canadá (148), donde se excluyen de TH los pacientes con AFP > 1,000 ng/dL por aumento en el riesgo de recidiva. Recientemente los grupos españoles han publicado una guía de consenso donde hacen referencia a nuevos criterios por encima de Milán que han sido adoptados en el territorio nacional [198]. Nosotros pretendemos, mediante el estudio de un grupo poblacional, estudiar qué criterios son aplicables a día de hoy en nuestra población y comprobar que a pesar de haber realizado una adaptación a criterios Up to 7 de acuerdo a los demás centros trasplantadores de Andalucía no ha supuesto un incremento en el índice de recidivas en la serie.

Para poder responder a la pregunta es preciso analizar en nuestra muestra el valor predictivo positivo de estos criterios, es decir, analizar la idoneidad de estos para incluir a todos los pacientes con enfermedad subsidiaria de trasplantarse al mismo tiempo que se excluyen pacientes con enfermedad avanzada que recidivaría en un alto porcentaje de ocasiones.

Se ha analizado el índice de recidivas tumorales hallando diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que cumplían los criterios de Milán y los que no ($p=0,001$). Del total de pacientes que no cumplían los criterios de Milán (45 pacientes) un 31,1 % presentaron recidiva tumoral durante el seguimiento (14 pacientes), mientras que sólo ocurrió en un 10,8% (18 de 166) de los pacientes que sí cumplían criterios en el explante. La relación del cumplimiento de los criterios con la supervivencia libre de enfermedad también refleja resultados significativos con $p<0,05$ de forma global y cuando dividimos por etapas. La regresión de COX refleja que es 3,28 veces más probable tener una recidiva tumoral de HCC si no se cumplen los criterios de Milán.

Hemos comparado los resultados de los pacientes incluidos en lista mediante los Criterios de Milán y con los resultados expuestos con los posibles resultados si hubiésemos incluido a los pacientes con los criterios Up to 7 actualmente vigentes en muchos centros de referencia nacionales e internacionales.

Las curvas de supervivencia de los pacientes que cumplen los criterios son muy similares, sin embargo existen diferencias significativas al analizar las curvas de supervivencia de los pacientes que no cumplen los Criterios de Milán y Up to 7. La supervivencia media de los pacientes que cumplen los criterios de Milán es de $229,9 \pm 8,37$ meses frente a los $221,87 \pm 8,98$ meses para los pacientes que cumplían los criterios Up to 7. La principal diferencia estriba como hemos comentado en los no cumplidores, la supervivencia media de los pacientes que no cumplen los criterios de Milán es de $120,94 \pm 22,26$ meses frente a los $54,12 \pm 10,55$ meses de los no cumplidores de criterios Up to 7.

Hemos analizado las características de ambos criterios para nuestra muestra, comprobamos que los criterios de Milán son más sensibles (S 43% IC 28,2-60%) que los criterios Up to 7 (S 25% IC 13,3-42,1%), es decir detectan un mayor número de recidivas a pesar de sobredimensionar las mismas. Sin embargo los criterios Up to 7 son más específicos (E 95,5% IC 91,4-97,7%) que los criterios de Milán (E 82,7% IC 76,5-87,5%), lo que significa que diagnostican con más exactitud las recidivas tumorales sin sobrediagnosticarlas.

Por lo tanto nosotros, tras comparar la supervivencia y el índice de recidiva de nuestra serie con los registros de la SETH y la literatura publicada, pensamos que a pesar de la controversia existente la estadificación modificada de BCLC-A y -B y los Up to 7, basada en un tumor único < 7 cm y múltiples tumores más allá de los criterios de Milán donde la suma de los tamaños no supere 7 cm y junto con el uso de TLR, podría soportar un incremento de los criterios de aceptación del HCC para poder ser trasplantado de forma controlando y asegurando un pronóstico similar a los criterios estrictos de Milán (120,121).

Concluimos de tal modo que el efecto de la expansión de los criterios de Milán en la lista de espera es una variable que depende no solo del estado histológico de los pacientes con HCC sino también de las características de cada centro de la lista de espera y de los donantes. Actualmente

con la bibliografía presente se han establecido acuerdos a nivel internacional para aceptar unos criterios expandidos fruto del análisis en cada región de trasplante y de acuerdo con el principio de beneficio de supervivencia para todos los pacientes en la lista de espera. La respuesta a la pregunta propuesta en este enunciado por lo tanto es si, los criterios deben ser ampliados. Por lo tanto, siempre que la presión de la lista de espera lo permita, debe analizarse el umbral de supervivencia aceptable ofreciendo flexibilidad a las indicaciones de TRL y TH para estos pacientes cuya última opción terapéutica curativa somos nosotros.

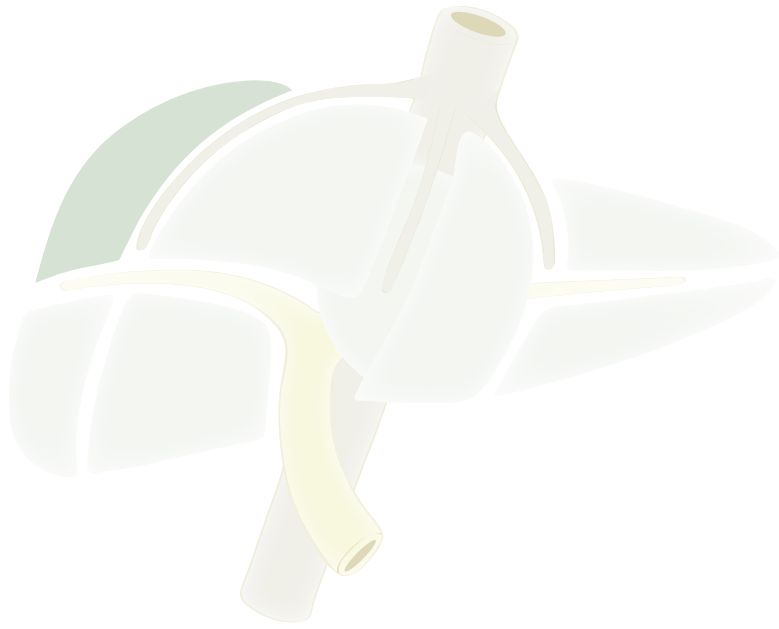
CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES



*“La medicina ha avanzado tanto
que ya nadie está sano.”*

Aldous Huxley



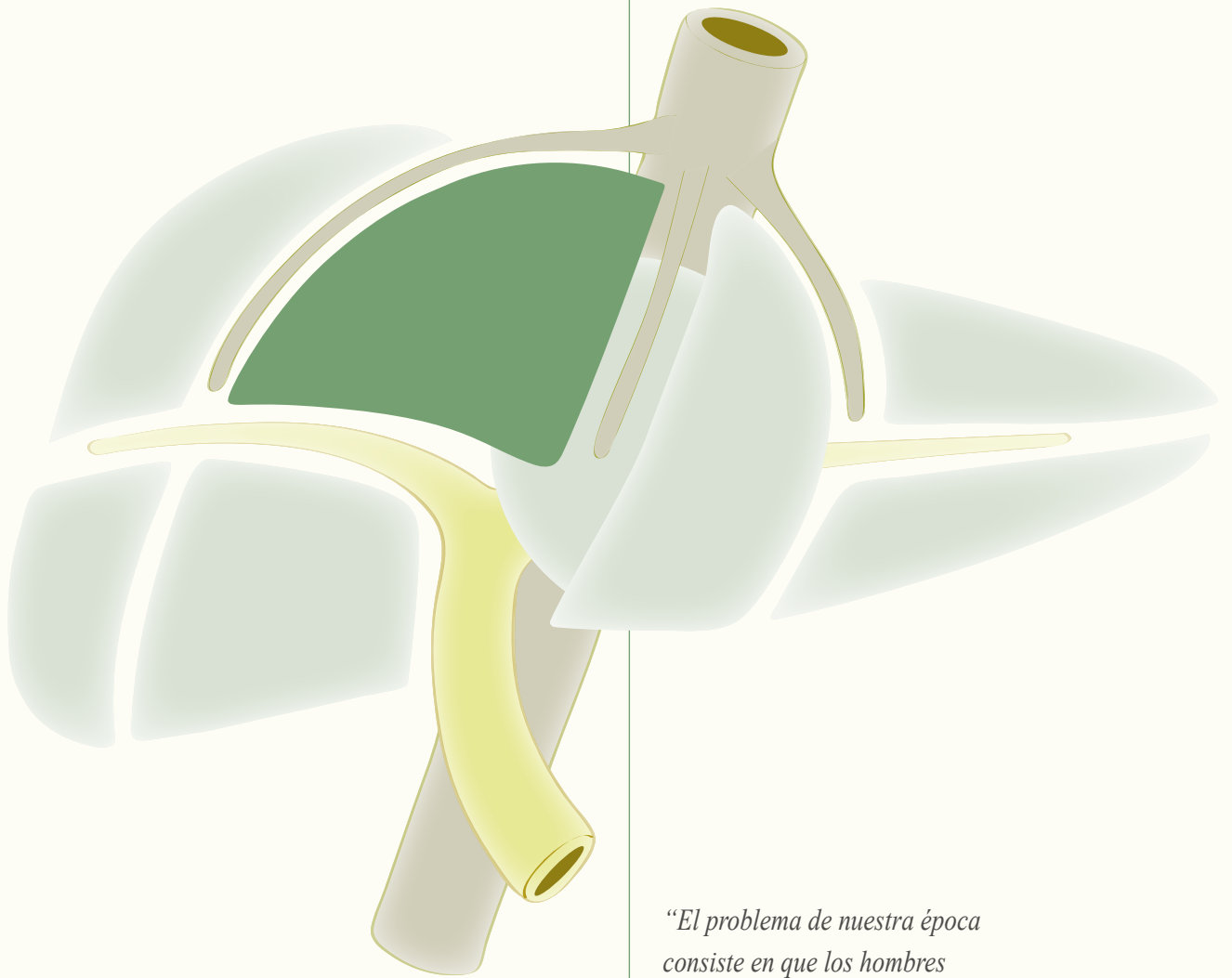
CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

- En la serie global analizada la supervivencia del paciente trasplantado hepático por Hepatocarcinoma (HCC) es del 94,5%, 87,1% y 83,2% a 1, 3, 5 años. Estos resultados se ajustan a los estándares.
- La tasa global de recidiva del HCC en la serie analizada fue del 15,2%, siendo, significativamente mayor en la primera etapa.
- No se identificaron factores del donante, tratamiento inmunosupresor o técnica quirúrgica como factores de riesgo de recidiva del HCC.
- Los principales factores pronósticos que se han relacionado con la recidiva del HCC en la muestra analizada son el tamaño tumoral, número de nódulos, niveles de Alfa-fetoproteína (AFP), el tratamiento en LE y el cumplimiento de criterios de Milán.
- En relación a la recidiva precoz del HCC, los niveles de AFP pretrasplante constituyen un marcador pronóstico eficaz. Valores de AFP >200 ng/ml pretrasplante suponen un riesgo independiente de recidiva tumoral precoz.
- El tratamiento en lista de espera de los pacientes trasplantados con HCC disminuye la tasa de recidiva tumoral, y tiene impacto en la supervivencia global postrasplante.

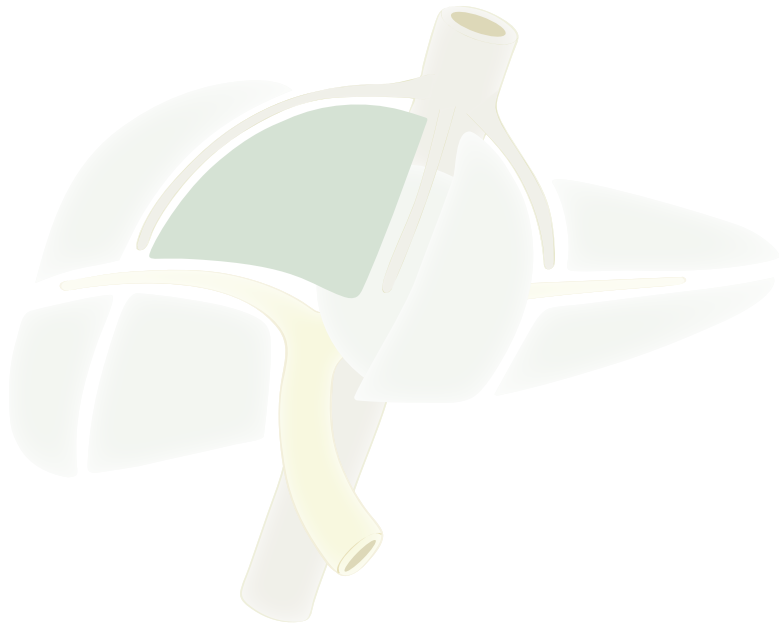
CAPÍTULO 8

BIBLIOGRAFÍA



*“El problema de nuestra época
consiste en que los hombres
no quieren ser útiles,
sino importantes. ”*

Winston Churchill



CAPÍTULO 8

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed F, Perz JF, Kwong S, et al. National trends and disparities in the incidence of hepatocellular carcinoma, 1998–2003. *Prev Chronic Dis* 2008;5:A74. [MedlineGoogle Scholar](#)
2. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-1956. [CrossRefMedlineGoogle Scholar](#)
3. Munoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: *In: Neoplasms of the Liver*, Okuda K, Ishak KG (Eds), Springer, Tokyo 1989. p.3.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
5. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* 2014; 60:1767.
6. *Cancer Incidence in five continents: IARC scientific publications volume VIII (No. 155)*, Parkin DM (ed), Lyon: IARCPress 2002.
7. Skolnick AA. Armed with epidemiologic research, China launches programs to prevent liver cancer. *JAMA* 1996; 276:1458.
8. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:820.
9. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004; 127:1372.
10. Nahon P, Bourcier V, Layese R et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology* 2017;152(1):142-156.e2

11. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65.
12. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138:1747.
13. Huang YT, Jen CL, Yang HI, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol* 2011; 29:3643.
14. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1134.
15. Li Q, Yu CH, Yu JH, et al. ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7:e29928.
16. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59:318–327.
17. Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol* 2006; 80:1197.
18. Maki A, Kono H, Gupta M, et al. Predictive power of biomarkers of oxidative stress and inflammation in patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1182.
19. Furutani T, Hino K, Okuda M, et al. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 2006; 130:2087.
20. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007; 146:649.
21. George SL, Bacon BR, Brunt EM, et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49:729.
22. Huang YT, Yang HI, Jen CL, et al. Suppression of hepatitis B virus replication by hepatitis C virus: combined effects on risk of hepatocellular carcinoma (abstract). *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1):230A.
23. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46:420.

24. Ji J, Sundquist K, Sundquist J. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:790.
25. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19:271.
26. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:323.
27. Ghebranious N, Sell S. Hepatitis B injury, male gender, aflatoxin, and p53 expression each contribute to hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology* 1998; 27:383.
28. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:124.
29. Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, et al. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141:141.
30. Luo J, Yang Y, Liu J, et al. Systematic review with meta-analysis: meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:913.
31. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-14.
32. AASLD Practice Guideline, Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Bruix, J, Sherman, M. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010.pdf> (Accessed on August 02, 2010).
33. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guide- lines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
34. Ryder SD, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 Suppl 3:iii1.
35. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-feto-protein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138:493.
36. Lok, ASF, McMahon, BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009 <http://publish.aasld.org/Pages/Default.aspx> (Accessed on September 08, 2009).
37. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1418.

38. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:303.
39. Saab S, Ly D, Nieto J, et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients waiting for liver transplantation: a decision analytic model. *Liver Transpl* 2003; 9:672.
40. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1998; 91:1173.
41. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:417.
42. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci* 1990; 20:98
43. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 86:1404.
44. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:860.
45. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:46.
46. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162:697.
47. Hollett MD, Jeffrey RB Jr, Nino-Murcia M, et al. Dual-phase helical CT of the liver: value of arterial phase scans in the detection of small (< or = 1.5 cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:879.
48. Ngan H. Lipiodol computerized tomography: how sensitive and specific is the technique in the diagnosis of hepatocellular carcinoma? *Br J Radiol* 1990; 63:771.
49. Korean Liver Cancer Association (KLCA); National Cancer Center (NCC), Goyang, Korea. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Radiol.* 2019;20(7):1042–1113. doi:10.3348/kjr.2019.0140
50. Yoon KT, Kim JK, Kim do Y, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:104.

51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014)
52. Bru C, Maroto A, Bruix J, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1765.
53. Edmondson HA, Steiner PE (1954) Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 7:462–503
54. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138:1198.
55. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111:1018.
56. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88:165.
57. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.175
58. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1527.
59. Chen JH, Chau GY, Lui WY, et al. Surgical results in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma and positive hepatitis B early antigen. *World J Surg* 2000; 24:383.
60. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg* 2007; 204:1016.
61. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89:2266.
62. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329.
63. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41:707.
64. Qiu J, Peng B, Tang Y, et al. CpG Methylation Signature Predicts Recurrence in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Results From a Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:734.

- 65- Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38:207.
66. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002; 8:736.
67. Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, Thuluvath PJ. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 2003; 21:4329.
68. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002; 8:736.
69. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, et al. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 1998; 227:424.
70. Sourianarayanan A, El-Gazzaz G, Sanabria JR, et al. Loco-regional therapy in patients with Milan Criteria-compliant hepatocellular carcinoma and short waitlist time to transplant: an outcome analysis. *HPB (Oxford)* 2012; 14:325.
71. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13:e11.
72. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908.
73. Majno P, Lencioni R, Mornex F, et al. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl* 2011; 17 Suppl 2:S98.
74. Vasnani R, Ginsburg M, Ahmed O, et al. Radiofrequency and microwave ablation in combination with transarterial chemoembolization induce equivalent histopathologic coagulation necrosis in hepatocellular carcinoma patients bridged to liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5:225.
75. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003; 9:557.
76. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997; 25:1485.

77. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18:949.
78. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002; 235:373.
79. Castroagudín JF, Delgado M, Villanueva A, et al. Safety of percutaneous ethanol injection as neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma in waiting list liver transplant candidates. *Transplant Proc* 2005; 37:3871.
80. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11:1117.
81. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1130.
82. Zanus G, Boetto R, Gringeri E, et al. Microwave thermal ablation for hepatocarcinoma: six liver transplantation cases. *Transplant Proc* 2011; 43:1091.
83. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214:221.
84. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998; 228:479.
85. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol.* 2017;3:493-500.
86. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, et al. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014; 20:945.
87. Maggs JR, Suddle AR, Aluvihare V, Heneghan MA. Systematic review: the role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1113.
88. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, et al. Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A New MORAL to the Story. *Ann Surg* 2017; 265:557.

89. Roayaie S, Haim MB, Emre S, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:764.
90. Bozorgzadeh A, Orloff M, Abt P, et al. Survival outcomes in liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis. *Liver Transpl* 2007; 13:807.
91. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005; 11:497.
92. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. *J Am Coll Surg*. 2015;220 (4):416-427
93. Mazzanti, R. (2016). *Hepatocellular carcinoma: Where are we?* *World Journal of Experimental Medicine*, 6(1), 21. doi:10.5493/wjem.v6.i1.21
94. Registro Español de trasplante Hepático. *Dossier Hepático 2018*. <http://www.ont.es/>
95. Forner A et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *MedClin(Barc)*.2016.
96. https://servei.org/wp-content/uploads/GPC_550_Carcinoma_Hepatocelular_2016.pdf
97. Berry, K., & Ioannou, G. N. (2015). Comparison of Liver Transplant–Related Survival Benefit in Patients With Versus Without Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Gastroenterology*, 149(3), 669–680. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.025
98. Bong Jun Kwak, Dong Goo Kim, Jae Hyun Han, et al. Clinical outcome of 1,000 consecutive cases of liver transplantation: a single center experience. *Ann Surg Treat Res*. 2018 Nov; 95(5): 267–277.
99. Massie AB, Caffo B, Gentry SE, et al. MELD exceptions and rates of waiting list outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11:2362-2371
100. Dugum, M., Hanouneh, I., Lopez, R., Aucejo, F., Eghtesad, B., & Zein, N. (2015). Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Chronic Hepatitis B Virus Infection: Tumor Recurrence and Survival Rates After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 47(6), 1939–1944.
101. Notarpaolo, A., Layese, R., Magistri, P., Gambato, M., Colledan, M., Magini, G., ... Duvoux, C. (2017). Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *Journal of Hepatology*, 66(3), 552–559. doi:10.1016/j.jhep.2016.10.038

102. Duvoux C, Thoraval FR, 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.e3.
103. Guerrini, G. P., Pinelli, D., Di Benedetto, F., Marini, E., Corno, V., Guizzetti, M., ... Colledan, M. (2016). Predictive value of nodule size and differentiation in HCC recurrence after liver transplantation. *Surgical Oncology*, 25(4), 419–428. doi:10.1016/j.suronc.2015.09.003
104. Varona, M. A., Soriano, A., Aguirre-Jaime, A., Garrido, S., Oton, E., Diaz, D., ... Perera, A. (2015). Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: Accuracy of the Alpha-Fetoprotein Model in a Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 47(1), 84–89. doi:10.1016/j.transproceed.2014.12.013
105. Eviatar Neshet MD, Marius Braun MD, Sigal Eizner MD et al. Transplantation of Livers from Old Donors: Pushing the Envelope Beyond the Seventh Decade. *IMAJ* Volume 20, Number 12, December 2018
106. Moosburner S, Ritschl PV, Wiering L et al. High donor age for liver transplantation: Tackling organ scarcity in Germany. *Chirurg*. 2019 Feb 1. doi: 10.1007/s00104-019-0801-z.
107. Orci LA, Berney T, Majno PE, Lacotte S, Oldani G, Morel P, et al. Donor characteristics and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Surg* 2015;102:1250–1257.
108. European Association for the Study of the Liver ASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology, Clinical Practice Guidelines* 2018
109. Taro Takami, Takahiro Yamasaki, Issei Saeki, Toshihiko Matsumoto, Yutaka Suehiro, and Isao Sakaida. Supportive therapies for prevention of hepatocellular carcinoma recurrence and preservation of liver function. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 28; 22(32): 7252–7263.
110. Guo Y, Chua, D. W., Koh, Y.-X., Lee, S.-Y., Cheow, P.-C., Kam, J.-H., ... Goh, B. K. P. (2019). Preoperative Predictors Including the Role of Inflammatory Indices in Predicting Early Recurrence After Re-resection for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Surgery*. doi:10.1007/s00268-019-05051-6
111. Kulik, L., Heimbach, J. K., Zaiem, F., Almasri, J., Prokop, L. J., Wang, Z., ... Mohammed, K. (2017). *Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis*. *Hepatology*, 67(1), 381–400. doi:10.1002/hep.29485
112. Schmitz, S., Lurje, G., Ulmer, F., Andert, A., Bruners, P., Schulze-Hagen, M., ... Schoening, W. (2019). Loco-regional HCC treatment services as a bridge to liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. doi:10.1016/j.hbpd.2019.01.004

113. Ling, Q., Liu, J., Zhuo, J., Zhuang, R., Huang, H., He, X., ... Zheng, S. (2018). Development of models to predict early post-transplant recurrence of hepatocellular carcinoma that also integrate the quality and characteristics of the liver graft: A national registry study in China. *Surgery*, 164(1), 155–164. doi:10.1016/j.surg.2018.01.022
114. Yamashita, Y., Hayashi, H., Imai, K., Okabe, H., Nakagawa, S., Kitamura, F., ... Baba, H. (2019). Perioperative Allogeneic Blood Transfusion Does not Influence Patient Survival After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *World Journal of Surgery*. doi:10.1007/s00268-019-05085-w
115. Shiba, H., Ishida, Y., Wakiyama, S., Iida, T., Matsumoto, M., Sakamoto, T., ... Yanaga, K. (2009). Negative Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma After Hepatic Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(9), 1636–1642. doi:10.1007/s11605-009-0963-y
116. Han, S., Lee, S., Yang, J. D., Leise, M. D., Ahn, J. H., Kim, S., ... Ko, J. S. (2017). Risk of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence is greater in recipients with higher platelet counts in living donor liver transplantation. *Liver Transplantation*, 24(1), 44–55. doi:10.1002/lt.24961
117. Perea del Pozo, E., Bernal Bellido, C., Sendín Matín, M., Cepeda Franco, C., Álamo Martínez, J. M., Suarez Artacho, G., ... Gomez Bravo, M. Á. (2016). Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Analysis of Risk Factors. *Transplantation Proceedings*, 48(9), 2990–2993.
118. Grigg, S. E., Sarri, G. L., Gow, P. J., & Yeomans, N. D. (2019). Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. doi:10.1111/apt.15253
119. Rodríguez-Perálvarez, M., Guerrero, M., Barrera, L., Ferrín, G., Álamo, J. M., Ayllón, M. D., ... De la Mata, M. (2018). Impact of Early Initiated Everolimus on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *Transplantation*, 1. doi:10.1097/tp.0000000000002270
120. Wang, Y.-Y., Zhong, J.-H., Xu, H.-F., Xu, G., Wang, L.-J., Xu, D., ... Xing, B.-C. (2018). A modified staging of early and intermediate hepatocellular carcinoma based on single tumour >7 cm and multiple tumours beyond up-to-seven criteria. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. doi:10.1111/apt.15074
121. Pavel, M. C., Sanchez Cabus, S., Crespo, G., Ferrer, J., Fondevila, C., Fuster, J., & Garcia-Valdecasas, J. C. (2018). *Role of Adult Living Donor Liver Transplantation in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Within and Beyond Milan Criteria: A Comparative Study*. *Transplantation Proceedings*, 50(5), 1386–1395. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.093

122. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. *Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis*. *J Hepatol*. 2009 Jun;50(6):1142-54. doi: 10.1016/j.jhep.2009.01.019. Epub 2009 Mar 20.
123. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer*. 2018;118(7):1005–1012. doi:10.1038/s41416-018-0007-z
124. Nowak A, Giger RS, Krayenbuehl PA. Higher age at diagnosis of hemochromatosis is the strongest predictor of the occurrence of hepatocellular carcinoma in the Swiss hemochromatosis cohort: A prospective longitudinal observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12886. doi:10.1097/MD.00000000000012886.
125. Liu Y, He Y, Li T, et al. Risk of Primary Liver Cancer Associated with Gallstones and Cholecystectomy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e109733.
126. Luo J, Yang Y, Liu J, et al. Systematic review with meta-analysis: meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;39(9):913-922. doi:10.1111/apt.12678.
127. Kondo Y. Pathology of early hepatocellular carcinoma preneoplastic lesions in the liver. In: Okuda K, Tabor E, editors. *Liver Cancer*. New York.: Churchill Livingstone.; 1997. p. 135-53.
128. Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: an overview. *Histopathology*. 2001;39(2):109-18.
129. Zheng J et al. Utility of Serum Inflammatory Markers for Predicting Microvascular Invasion and Survival for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. (2017) Nov;24(12):3706-3714.
130. Zeng F, Chen B, Zeng J, Wang Z, Xiao L, Deng G. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2019 Sep;34(3):213-220.
131. Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J.-L., ... Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1), 182–236.
132. Liu HF, Zou LQ, Lu XR, Sheng Y, Wang Q, Ding JL, Shi L, Liu SQ, Xing W. Diagnostic Efficacy of Contrast-Enhanced MRI in Detecting Residual or Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Transarterial Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Nov 1. doi: 10.1002/jmri.26970. PMID: 31675170
133. Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W, et al. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB (Oxford)* 2016; 18:773.

134. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2012;99:855-63.
135. Tustumi, F., Ernani, L., Coelho, F. F., Bernardo, W. M., Junior, S. S., Kruger, J. A. P., Herman, P. (2018). Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. doi:10.1016/j.hpb.2018.06.1798
136. Hayashi S, Baba Y, Ueno K, Nakajo M, Kubo F, Ueno S et al. (2007) Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization. *Acta Radiol* 48:721-727.
137. Qiu J, Peng B, Tang Y, et al. CpG Methylation Signature Predicts Recurrence in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Results From a Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:734.
138. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59:1144.
139. Egtesad B, Aucejo F. Liver transplantation for malignancies. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45:353.
140. Registro Español de trasplante Hepático. *Memoria Trasplante hepático 2018*. <http://www.ont.es/>
141. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-1403.
142. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):35-43.
143. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer*. 2000;88(3):538-543.
144. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2001;7(7):631-636.
145. Haberal M, Emiroglu R, Karakayali H, et al. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma and liver transplantation. *Int Surg*. 2007;92(2):110-115.
146. Moray G, Kirnap M, Akdur A, et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015;13 Suppl 3:30-32.

147. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis*. 2007;25(4):310-312.
148. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 64(6):2077-2088 (2016)
149. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Review article: liver transplantation for hepatocellular carcinoma - a critical appraisal of the current worldwide listing criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 40(8):893-902 (2014)
150. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 143(4):986-994.e983; quiz e914-985 (2012).
151. Ng KK, Lo CM, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Fan ST. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Hong Kong experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 17(5):548-554 (2010).
152. Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 85(12):1726-1732 (2008).
153. Lee SG, Hwang S, Moon DB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl*. 14(7):935-945 (2008).
154. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis*. 25(4):310-312 (2007).
155. She WH, Chan ACY, Cheung TT, Lo CM, Chok KSH. Survival outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with normal, high and very high preoperative alpha-fetoprotein levels. *World J Hepatol* 2018; 10(2): 308-318
156. Wang, Z.-Y., Chen, Q.-L., Sun, L.-L., He, S.-P., Luo, X.-F., Huang, L.-S., ... Zhong, C. (2019). Laparoscopic versus open major liver resection for hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of comparative cohort studies. *BMC Cancer*, 19(1). doi:10.1186/s12885-019-6240-x
157. Pan, Y., Long, Q., Yi, M., Chen, J., Chen, J., Zhang, Y., ... Zhou, Z. (2019). *Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A real world single center study*. *European Journal of Surgical Oncology*. doi:10.1016/j.ejso.2019.10.026
158. Cha, D. I., Song, K. D., Kang, T. W., Lee, M. W., & Rhim, H. (2019). *Small masses (≤ 3 cm) diagnosed as hepatocellular carcinoma on pre-treatment imaging: Comparison of therapeutic outcomes between hepatic resection and radiofrequency ablation*. *The British Journal of Radiology*, 20190719. doi:10.1259/bjr.20190719

159. Freeman RB jr, Wiesner RH, Harper A, mcDiarmid SV, lake j, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *liver Transpl.* 2002;8:851-8.35.
160. Pomfret ea, Washburn K, Wald C, nalesnik ma, do-uglas 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;16:262-78.
161. TRASPLANTE hepático: proceso asistencial integrado / autores, Alonso Gil, Manuel... [et al.]. -- 2ª ed. -- [Sevilla]: Consejería de Salud, 2011
162. Graziadei, I. (2003). *Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome.* *Liver Transplantation, 9(6), 557–563.* doi:10.1053/jlts.2003.50106
163. Llovet, J. M., Schwartz, M., & Mazzaferro, V. (2005). *Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma.* *Seminars in Liver Disease, 25(02), 181–200.* doi:10.1055/s-2005-871198.
164. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015;35:2155-66. 10.1111/liv.12818
165. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:748-55.e3. 10.1016/j.cgh.2018.05.057
166. Pocha C, Xie C. Hepatocellular carcinoma in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease-one of a kind or two different enemies?. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:72. Published 2019 Oct 9. doi:10.21037/tgh.2019.09.01
167. Wiltberger, G, Wu, Y, Lange, U, et al. Protective effects of coffee consumption following liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49: 779– 788.
168. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Apr 11;380(15):1450-1462. doi: 10.1056/NEJMra1713263.
169. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA, Rosenberg PS. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030. *J Clin Oncol* 2016;34:1787-1794.
170. King LY, Canasto-Chibuque C, Johnson KB, Yip S, Chen X, Kojima K, Canasto-Chibuque C, Johnson KB, Yip S, Chen X, Kojima K, et al. A genomic and clinical prognostic index for hepatitis C-related early-stage cirrhosis that predicts clinical deterioration. *Gut* 2015;64:1296-1302.

171. https://portal.guiasalud.es/gpc/carcinoma_hepatocelular/
172. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973;5:253–9.
173. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2013;110: 690–701.
174. Gunsar F¹. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Exp Clin Transplant*. 2017 Mar;15(Suppl 2):59-64.
175. Rudnick, S. R., & Russo, M. W. (2017). *Liver transplantation beyond or downstaging within the Milan criteria for hepatocellular carcinoma. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 12(3), 265–275.
176. Dutkowsk P, Linecker M, DeOliveira ML, Müllhaupt B, Clavien P-A. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015;148(2):307–23.
177. Liang W, Wu L, Ling X, Schroder PM, Ju W, Wang D, et al. Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012 Oct;18(10):1226–36.
178. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour J-F, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):158–65
179. Miltiadous O, Sia D, Hoshida Y, Fiel MI, Harrington AN, Thung SN, et al. Progenitor cell markers predict outcome of patients with Hepatocellular Carcinoma beyond Milan criteria undergoing liver transplantation. *J Hepatol*. 2015; S0168-8278(15):00516-4.
180. Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, et al. A new approach to the use of α -fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Cancer* 2015;112:69–76. doi:10.1038/bjc.2014.536.
181. Kwong, A., Kim, W. R., Lake, J. R., Smith, J. M., Schladt, D. P., Skeans, M. A., ... Kasiske, B. L. (2020). *OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. American Journal of Transplantation*, 20(s1), 193–299. doi:10.1111/ajt.15674
181. Kok, B., Dong, V., & Karvellas, C. J. (2018). Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. *Critical Care Clinics*. doi:10.1016/j.ccc.2018.08.002
182. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Zhu A, et al. Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Phase 3 results from IMbrave150. *ESMO Asia 2019, Abstr LBA3 2019*.

183. Ren A-H, Zhao P-F, Yang D-W, Du J-B, Wang Z-C, Yang Z-H. Diagnostic performance of MR for hepatocellular carcinoma based on LI-RADS v2018, compared with v2017. *J Magn Reson Imaging* 2019;50:746–55. doi:10.1002/jmri.26640.
184. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:871–3. doi:10.1093/annonc/mdy510.
185. Guo W, Sun Y-F, Shen M-N, Ma X-L, Wu J, Zhang C-Y, et al. Circulating Tumor Cells with Stem-Like Phenotypes for Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Response Evaluation in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;24:2203–13. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1753.
186. Gil, E., Kim, J. M., Jeon, K., Park, H., Kang, D., Cho, J., ... Park, J. (2018). *Recipient age and mortality after liver transplantation. Transplantation, 1.* doi:10.1097/tp.0000000000002246
187. Guerrini GP, Pinelli D, Marini E, et al. Value of HCC-MELD Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation. *Prog Transplant.* 2018;28(1):63-69. doi:10.1177/1526924817746686
188. Sharma P, Welch K, Hussain H, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in the MELD era. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):806-812. doi:10.1007/s10620-011-1910-9
189. Assalino M, Terraz S, Grat M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion - a multi-center retrospective cohort study. *Transpl Int.* 2020;33(5):567-575. doi:10.1111/tri.13586
190. Jiang N, Zeng KN, Dou KF, et al. Preoperative Alfa-Fetoprotein and Fibrinogen Predict Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation Regardless of the Milan Criteria: Model Development with External Validation. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(1):317-327. doi:10.1159/000491731
191. Abdel-Wahab M, Sultan AM, Fathy OM, et al. Factors affecting recurrence and survival after living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(128):1847-1853.
192. Nakaseko Y, Haruki K, Shiba H, et al. Impact of fresh frozen plasma transfusion on postoperative inflammation and prognosis of colorectal liver metastases. *J Surg Res.* 2018;226:157-165. doi:10.1016/j.jss.2017.09.030
193. Shiba H, Ishida Y, Haruki K, et al. Negative impact of fresh-frozen plasma transfusion on prognosis after hepatic resection for liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2013;33(6):2723-2728.

194. Tomimaru Y, Wada H, Marubashi S, et al. Fresh frozen plasma transfusion does not affect outcomes following hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16(44):5603-5610. doi:10.3748/wjg.v16.i44.5603
195. S.U.Kim, K.S.Jung, S.Lee, J.Y.Park, Y.Kim do, S.H.Ahn,G.H.Choi, K.S.Kim, J.S.Choi, K.H.Han, Y.N. Park,Histological subclassification of cirrhosis can predict recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma,*Liver Int*.34(2014)1008-1017.
196. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999;397:530-534.
197. Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant Rev*. 2015;29:168-174
198. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, et al. Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Transplantation*. 2020;10.1097/TP.0000000000003281. doi:10.1097/TP.0000000000003281

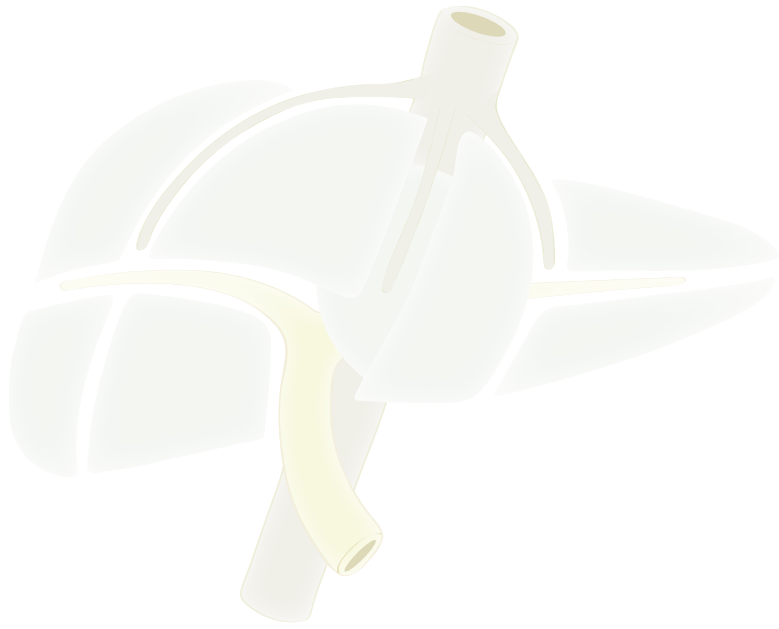
CAPÍTULO 9

ANEXOS



*“No te envanezcas por tu sabiduría.
Lo que en este mundo es sabido
lo sabemos entre todos.”*

Dr Pedro Martínez de Torres



CAPÍTULO 9

ANEXOS

ANEXO I. ABREVIATURAS

AASLD	Asociación Americana de Enfermedades Hepáticas
ACV	Acidente Cerebrovascular
ADN	Acido desoxirribonucleico
AFP	Alfafetoproteína
ALT	Alanina Aminotransferasa
ALPPS	Ligadura de la vena porta para hepatectomía por etapas
AZA	Azatioprina
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CNI	Inhibidor de la Calcineurina
CSA	Ciclosporina
CTCs	Células tumorales circulantes
ctDNA	ADN circulante
DM	Diabetes Mellitus
E	Especificidad
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EE.UU.	Estados Unidos

EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
EVR	Everolimus
FDA	Food drug administration
HCC	Hepatocarcinoma
HUVR	Hospital Universitario Virgen del Rocío
HVPG	Gradiente de presión venosa hepática
INR	Índice internacional normalizado
I-Mtor	mammalian Target of Rapamycin inhibitor
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MMF	Micofenolato Mofetilo
NN	Neoplasia <i>De novo</i>
NLR	Índice Linfocitos-Neutrófilos
LE	Libre de enfermedad
PAI	Procesos Asistenciales Integrados
PEI	Inyección percutánea de etanol
PET	Tomografía de flúor-18 fluorodesoxiglucosa por emisión de positrones
PVE	Embolización preoperatoria vena porta
PVL	Ligadura preoperatoria de la vena porta
RFA	Ablación mediante radiofrecuencia
RETH	Registro Español de trasplante hepático
RETREAT	Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TLR	Terapia locorregional
S	Sensibilidad
SBRT	Radioterapia estereotáctica corporal
SETH	Sociedad Española de Trasplante Hepático

SIR	Razón de Incidencia estandarizada
SRL	Sirolimus
TAC	Tomografía axial computerizada
TACE	Quimioembolización transarterial
TC	Tacrolimus
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TNM	Tumor-node-metástasis
TH	Trasplante Hepático
UCSF	Universidad de California San Francisco
UNOS	United Network for Organ Sharing
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VHD	Virus hepatitis D
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
90Y	Itrio preoperatorio 90

Tabla 45. Enfermedades causantes del TH en nuestro medio en el 2018 según el RETH [94].

Diagnóstico principal de los receptores	Total		Virus C	
	n	%	Positivo	Negativo
Cirrosis Alcohólica	7.733	29.8	518	6.589
Cirrosis por VHC	5.875	22.6	5.520	--
Carcinoma Hepatocelular	4.860	18.7	2.545	2.061
Fallo hepático agudo	1.286	5	45	1.112
Cirrosis por VHB	964	3.7	49	855
Cirrosis Biliar Primaria	822	3.2	19	748
Enfermedades Biliares Congénitas	955	3.7	4	756
Otras Enfermedades Metabólicas	400	1.5	4	326
Cirrosis Autoinmune	417	1.6	7	367
Colangitis Esclerosante Primaria	375	1.4	6	328
Otras Cirrosis virales o mixtas	159	0.6	23	128
Otras cirrosis	271	1	3	212
Amiloidosis Familiar	259	1	1	245
Otros cánceres	173	0.8	82	62
Hemocromatosis	104	0.4	13	81
Enfermedad Wilson	105	0.4	1	88
Tumores Benignos	246	0.9	9	217
Budd Chiari	14	0.4	2	100
Cirrosis Biliar Secundaria	109	0.4	2	92
Carcinoma tracto Biliar	58	0.3	2	55
Hepatitis subaguda	69	0.3	9	45
Otros cánceres primarios	102	0.4	0	96
Cánceres secundarios	114	0.4	1	103
Otras metabólicas y Colestásticas	67	0.2	4	62
Carcinoma Colangiocelular	57	0.2	12	45
Enfermedades Parasitarias (hidatidosis)	11	--	0	10
Otras Enfermedades hepáticas	256	1.1	10	162
TOTAL	25.961	100	8.891	14.942

