



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Resultados del Trasplante Hepático por Hepatocarcinoma,  
según el Cumplimiento de los Criterios de Milán y su  
Influencia en la Supervivencia del Injerto y Global**

**D. Luis Alberto Martínez Insfran**

**2021**



Directores: Prof. Dr. Pablo Ramírez Romero  
Dr. Pedro Antonio Cascales Campos

Tutor: Prof. Dr. Pablo Ramírez Romero

Opta al título de Doctor con Mención Internacional:  
D. Luis Alberto Martínez Insfran

Escuela Internacional de Doctorado de la  
Universidad de Murcia (EIDUM)



*“The good physician treats the disease, the great physician treats the patient who has the disease”.*

William Osler

*“El trabajo duro supera al talento, cuando el talento no trabaja duro”.*

Tim Notke



*A mis padres y hermanos*

*A Shaira, Sofía y Luis Alberto*



## **AGRADECIMIENTOS**



### ***A mis maestros.***

A Pablo Ramirez, por abrirme las puertas de Murcia y depositarme la confianza suficiente para dirigir esta tesis e introducirme, de la mano con su equipo, al mundo de la investigación y el trasplante de órganos; por haberme dado la oportunidad de tratar a sus pacientes y acompañarme en las difíciles decisiones en la medicina y la vida.

A Pedro Cascales, por su cercanía y objetividad, y el tiempo invertido en guiarme y aconsejarme en la realización de esta tesis. Por estar cerca en momento de toma de decisiones en la vida como cirujano y novel investigador.

A Miguel Villalba, por esa conversación en la que me convenciste de que la medicina era mi camino.

A Humberto Fanego y Kun Wook Lee, por guiarme en las bases de la Medicina y formar mis raíces en la Anatomía y Cirugía.

### ***A mi familia.***

A mis abuelos, padres, tíos y hermanos, por ser parte de mi vida, enseñarme que la vida es actitud, educarme e inculcarme en la ley del esfuerzo y la perseverancia. A mis amigos, porque soy una parte de cada uno de ustedes.

A Shaira, por ser parte de mi proyecto personal y darme la energía e ilusión necesaria para avanzar cada día; y a nuestros hijos, Sofía y Luisito, quienes nos alegran los días con su inocencia, ternura y energía vital.



## ÍNDICES



## Contenido

1. JUSTIFICACION, ANALISIS Y OBJETIVOS.....	1
JUSTIFICACION .....	1
HIPOTESIS DE TRABAJO:.....	2
OBJETIVOS:.....	2
2. INTRODUCCION: .....	4
2.1 Epidemiología.....	5
2.2 Patogenia.....	6
2.3 Seguimiento y diagnóstico .....	6
2.4 Estadiaje y evaluación pronostica: .....	10
2.5 Estrategia de estadificación y tratamiento del HCC según el BCLC .....	13
2.6 Modalidades de Tratamiento.....	14
2.6.1 Resección hepática.....	15
2.6.2 Trasplante Hepático .....	16
2.6.3 Ablación tumoral guiada por imagen.....	17
2.6.4 Quimioembolización intraarterial .....	18
2.6.5 Radioembolización .....	20
2.6.6 Tratamiento sistémico.....	20
2.8 Evolución del trasplante por HCC.....	21
2.9 Indicaciones para el trasplante .....	22
2.9.1 Supervivencia en comparación con el trasplante por otras razones .....	23
2.9.2 Supervivencia en comparación con otros tipos de tratamiento.....	23
2.9.3 Asignación de Órganos de Donantes .....	25
2.9.4 Requisitos para la inclusión en la lista de espera y su gestión.....	28
2.10 Factores pronósticos .....	35
2.10.1 Variables relacionadas con el tumor.....	35
2.10.2 Enfermedad hepática subyacente.....	36
2.10.3 Grado y tipo de inmunosupresión.....	38
2.11 Donantes de criterios expandidos en el TH por HCC .....	40
2.12 Trasplante Hepático con injertos procedentes de donantes vivos .....	41
2.13 Vigilancia Postrasplante .....	43
3. PACIENTES Y METODOS .....	45
3.1. PACIENTES Y ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	46
3.1.1 Criterios de inclusión.....	46

3.1.2 Criterios de exclusión .....	46
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	46
3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES: .....	47
3.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES HEPÁTICOS .....	47
3.5 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PRETRASPLANTE .....	47
3.5.1 Indicación de terapias locorregionales pretrasplante.....	48
3.5.2 Protocolo y tipos de terapias .....	48
3.5.3 Evaluación de la respuesta tumoral al Tratamiento Radiológico.....	50
3.6 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES .....	51
3.7 VARIABLES DEL ESTUDIO .....	52
Definición de las variables de estudio .....	52
3.7.1. Variables iniciales de la conformación de los grupos de estudio (Criterios Radiológicos Pretrasplante) .....	52
3.7.2 Variables del Donante .....	52
3.7.3 Variables del Receptor .....	55
3.7.4 Variables anatomopatológicas del explante: .....	59
3.7.5 Análisis descriptivo y resumen de las variables con tendencia significativa. Regresión Logística:.....	60
3.7.6 Análisis de Supervivencia .....	60
• Supervivencia del Injerto Hepático: .....	60
• Supervivencia Global de los Pacientes. ....	60
3.7.7 Registro de la mortalidad global .....	60
3.8. MÉTODO.....	60
3.8.1. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.....	60
CIRUGÍA DEL DONANTE.....	61
CIRUGÍA DE BANCO .....	61
CIRUGÍA DEL RECEPTOR .....	61
3.8.2 RECOGIDA DE DATOS .....	62
3.8.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	62
4. RESULTADOS:.....	65
4.1 Variables iniciales de conformación de grupos.....	66
4.2 Variables de los Donantes .....	66
4.3 Variable de los receptores.....	70
4.3.1 Pretrasplante.....	70
4.3.2 Terapias Puente (Downstaging) .....	72

4.3.3 Variables Intra y Peroperatorias .....	75
4.3.4 Variables Postrasplante.....	77
4.4 Estudio de la Anatomía patológica del explante hepático.....	82
4.5 Resultados de la Regresión Logística .....	84
4.6 Análisis de Supervivencias.....	86
4.6.1 Supervivencia del injerto hepático:.....	86
3.6.2 Supervivencia Global de los Pacientes .....	92
3.7 Mortalidad de la serie .....	97
5. DISCUSION: .....	100
5.1 Aplicación de los Criterios de Milán y los intentos de su expansión.....	101
5.2 Variables de los Donantes .....	106
5.3 Variables de los receptores .....	110
5.4 Limitaciones .....	112
6. CONCLUSIONES: .....	114
6. CONCLUSIONS .....	116
7. BIBLIOGRAFIA.....	119
ANEXO 1 – PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DE LA TESIS DOCTORAL.....	158
ANEXO 2 – COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL .....	159



## **Índice de Figuras**

Figura 1: Algoritmo diagnóstico de un nódulo hepático.

Figura 2: Clasificación para el manejo terapéutico del HCC propuesto por la BCLC.



## Índice de Tablas



Tabla 1: Modificación de la *American Liver Tumor Study Group* (ALTSG) del sistema de estadificación estándar de tumores, ganglios y metástasis (TNM)(1). En ingles.

Tabla 2. Clasificación de los nódulos encontrados en las imágenes de hígados cirróticos de acuerdo a la OPTN(2). En ingles

Tabla 3: Análisis descriptivo de los Donantes según grupos de estudio. N = 100.

Tabla 4: Resultados del análisis descriptivo de los Receptores (Pretrasplante). N = 100.

Tabla 5: Resultados del análisis descriptivo de los Receptores (intraoperatorio). N = 100.

Tabla 6.1: Resultados del análisis descriptivo de los Receptores (Postoperatorio). N = 100.

Tabla 6.2: Resultados del análisis descriptivo de los Receptores (Postoperatorio). N = 100.

Tabla 7: Resultados de la Anatomía Patológica del explante. N = 100.

Tabla 8: Variables significativas en el análisis descriptivo y Regresión Logística entre ambos grupos de estudio. n = 100

Tabla 9: Supervivencia actuarial del injerto. n = 100

Tabla 10: Medias de supervivencias del injerto por grupos de estudio y Global. Análisis estadístico y variables significativas. n = 100

Tabla 11: Regresión de Cox de las variables significativas entre Grupos de Estudio y Global, en referencia a la supervivencia del Injerto. n = 100

Tabla 12: Supervivencia actuarial Global. n = 100

Tabla 13: Medias de supervivencias del Paciente por grupos de estudio y Global. Análisis estadístico y variables significativas. n=100

Tabla 14: Regresión de Cox de las variables significativas entre Grupos de Estudio y Global, en referencia a la supervivencia de los pacientes. n = 100

Tabla 13: Tabla de Mortalidad hasta el cierre del estudio, el 1º de marzo del 2020. N = 100.

Tabla 14: Regresión de Cox de las variables significativas entre Grupos de Estudio y Global, en referencia a la supervivencia de los pacientes. n = 100

Tabla 15: Tabla de Mortalidad hasta el cierre del estudio, el 1º de marzo del 2020. N = 100.



## **Índice de Abreviaturas**



AAD:	Antivirales de Acción Directa
AASLD:	American Association for the study of the Liver Diseases
AFP:	Alfafetoproteína
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ALTSG:	American Liver Tumor Study Group
BCLC:	Sistema Barcelona Clinic Liver Cancer
CLIP:	Cancer of the Liver Italian Program
CM:	Criterios de Milán
CSA:	Ciclosporina A
CSPH:	Hipertensión Portal Clínicamente Significativa
DBD:	Donantes en Muerte Encefálica
DCD:	Donantes en Asistolia Controlada
DDLT:	Deceased Donor (Cadaveric) Liver Transplant
EASL:	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHNA:	Esteatohepatitis no alcohólica
EORTC:	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
FA:	Fosfatasa Alcalina
FMO:	Fallo Multiorgánico
GALAD:	Gender, Age, AFP-L3, AFP, and DCP Score
GGT:	Gamma-glutamyl transferasa
GOT:	Aspartato-aminotransferasa
GPT:	Alanino-aminotransferasa
HCC:	Hepatocarcinoma

HTA:	Hipertensión Arterial
HUVA:	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
IMC:	Índice de masa corporal
INR:	International Normalized Ratio
IPE:	Inyección percutánea de etanol
LDLT:	Living Donor Liver Transplant
LE:	Lista de Espera
LI-RADS:	Liver Imaging Reporting and Data System
MELD:	Model for End-Stage Liver Disease
MoRAL:	Model Of Recurrence After Liver transplant
OPTN:	Organ Procurement and Transplantation Networks
PCR:	Parada Cardiorrespiratoria
PIVKA-II:	Protein induced by vitamin K absence-II
RCP:	Reanimación Cardiopulmonar
RETH:	Registro Español de Trasplante Hepático
RETREAT:	Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant
RF:	Radiofrecuencia
RVS:	Respuesta Viral Sostenida
SBRT:	Radioterapia Externa
TACE:	Quimioembolización Transarterial
TARE:	Radioembolización Transarterial
TH:	Trasplante Hepático
TLR:	Terapia Locorregional
TRALI:	Transfusion Related Acute Lung Injury

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCSF: Universidad de California, San Francisco

UICC: Union for International Cancer Control

UNOS: United Network for Organ Sharing

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana



## **RESUMEN**



Objetivos: Los objetivos de esta tesis doctoral fueron los de analizar los resultados, la supervivencia del injerto y global de los pacientes trasplantados de hígado por Hepatocarcinoma (HCC) en nuestro centro, dentro y fuera de los Criterios de Milán (CM), considerando el análisis de un subgrupo de los pacientes expandidos que pudiera beneficiarse de una ampliación de dichos criterios. Analizar el impacto de dicha expansión en la incidencia de recidiva tumoral postrasplante. Por otro lado, analizar el impacto de la Edad y la Donación en Asistolia en la supervivencia del injerto y global de dichos pacientes.

Metodología: Estudio analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo de cohortes, basado en cien casos consecutivos de pacientes trasplantados de hígado entre enero del 2011 y noviembre del 2017 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con diagnóstico de HCC, separándolos en un grupo de estudio entre los que cumplieron los CM y un grupo control con los que los sobrepasaron (Grupo Expandido). Tomando en cuenta variables del donante y el receptor, se realizó un análisis Univariante y una Regresión Logística Multivariante. Se analizó la supervivencia de injerto y global mediante un análisis de Kaplan Meyer, un contraste de las medianas de supervivencia y la regresión de Cox para ambos grupos. Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando fue menor a 0,05.

Resultados: De los 100 pacientes trasplantados, 71 (71%) cumplieron los CM, con una media de 1,25 nódulos por hígado y 27 mm tamaño medio del nódulo dominante, en comparación con el Grupo Expandido, con 29 casos (29%), con una media de 3,3 nódulos y un tamaño medio del nódulo dominante de 41 mm ( $p < 0,05$ ). En el análisis Multivariante, la suma de tamaño de los nódulos del explante entre ambos grupos de estudio ha sido la única variable estadísticamente significativa con asociación al grupo Expandido, presentando éste un RR de 1,093 respecto al grupo Milán. Tras una mediana de seguimiento de 35,1 meses, se observó entre ambos grupos de estudio, una supervivencia del injerto a los 5 años del 63,2 vs 40,9 meses ( $p = ns$ ) y una supervivencia global de dichos pacientes del 64,1 vs 45,3 meses, respectivamente ( $p = ns$ ). La edad media de los donantes fue de  $69.4 \pm 13.8$  (22-89), siendo 48 de ellos (48%) mayores a los 75 años; se observaron 19 donantes (19%) de tipo DCD, no encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a los resultados ni la supervivencia del injerto ni global de los pacientes. Al cierre del estudio se detectaron 9 casos de recidiva (9%), 5 de ellos en pacientes del grupo Milán (7%) y 4 del grupo Expandidos (14%), sin significancia estadística.

Conclusiones: A pesar de no observar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto global de los pacientes entre los pacientes de ambos grupos de estudio, se observó una diferencia de supervivencia a los 5 años superior al 20%. Los pacientes con HCC más allá de los Criterios de Milán, pero dentro de los Criterios Up to Seven, presentaron resultados inferiores a los Milán, en cuanto a la supervivencia, pero superiores respecto a los

resultados ofrecidos por otras terapias descritas (TACE, Sorafenib, etc). La edad de los donantes y la Donación en Asistolia controlada (Maastricht III), de forma aislada, no han sido factores influyentes en los resultados precoces ni tardíos del trasplante hepático.

## **ABSTRACT**

Objectives: The objectives of this doctoral thesis were to analyze the results, the graft survival, and the overall survival of patients with liver transplant by Hepatocarcinoma (HCC) in our center, within and beyond Milan Criteria (CM), considering the analysis of a subgroup of patients with expanded criteria that could benefit from an extension and to analyze the impact of such expansion on the incidence of post-transplant tumor recurrence. On the other hand, to analyze the impact of Age and DCD donation on the graft and overall survival of these patients.

Methodology: Analytical, observational, longitudinal, and retrospective cohort study, based on 100 consecutive cases of liver transplanted patients between January 2011 and November 2017 at the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca with a diagnosis of HCC, separating them into a study group among those who met the CM and a control group with those who exceeded them (Expanded Group). Taking into account donor and recipient variables, Univariate analysis, and Multivariate Logistic Regression were performed. Graft and overall survival were analyzed using a Kaplan Meyer analysis, a contrast of the survival medians, and Cox regression for both groups. Statistically, the significant value was considered when it was less than 0.05.

Results: Of the 100 transplanted patients, 71 (71%) met the CM, with a mean of 1.25 nodules per liver and 27 mm mean dominant nodule size, compared with the Expanded Group, with 29 cases (29%), with a mean of 3.3 nodules and a mean dominant nodule size of 41 mm ( $p < 0.05$ ). In the Multivariate analysis, the sum of the explant nodule size between both study groups was the only statistically significant variable associated with the Expanded group, which had an RR of 1.093 with respect to the Milan group. After a median follow-up of 35.1 months, a 5-year graft survival of 63.2 vs 40.9 months ( $p = ns$ ) and overall survival of these patients of 64.1 vs 45.3 months ( $p = ns$ ) was observed between both study groups. The mean age of donors was  $69.4 \pm 13.8$  (22-89), 48 of them (48 percent) were older than 75 years; 19 donors (19 percent) were of the DCD type, and no statistically significant differences were found with respect to the results or the graft survival or overall survival of the patients. At the end of the study, 9 cases of recurrence were detected (9%), 5 of them in patients from the Milan group (7%), and 4 in the Expanded group (14%), without statistical significance.

Conclusion: Although no statistically significant differences in overall patient graft survival were observed between patients in the two study groups, a difference in 5-year survival of more than 20% was observed. Patients with HCC beyond the MC, but within the Up to Seven Criteria, presented lower results than the MC group, in terms of survival, but higher results than those offered by other therapies described (TACE, Sorafenib, etc). The age of the donors and DCD (Maastricht III), as an independent factor, have not been influential factors in the early or late results of liver transplantation.

## **1. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## JUSTIFICACION

El Hepatocarcinoma (HCC) es la neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente. En pacientes con Hepatocarcinoma y cirrosis hepática, el trasplante hepático se considera la mejor alternativa, con intención curativa.

El trasplante hepático (TH), en pacientes en los que no se puede realizar una resección quirúrgica por el deterioro de la función hepática asociada a su cirrosis, es la alternativa terapéutica de elección, con intención curativa. Sin embargo la escasez de órganos hace que las indicaciones se hayan establecido en base a la rentabilidad pronóstica tras el trasplante. Desde que en 1996, Mazzaferro V. et al, publicaron los denominados “Criterios de Milán” (CM) (un solo tumor de hasta 5 centímetros o no más de 3 nódulos tumorales siendo el mayor de ellos menor de 3 centímetros y sin afectación extrahepática ni signos de infiltración vascular), el trasplante hepático ha demostrado ser la alternativa más exitosa, con intención curativa y con unos criterios definidos. Sin embargo, el simple uso del tamaño y el número de nódulos ha sido insuficiente y obvia las características biológicas del HCC, alguna de ellas fundamentales en la predicción del riesgo de recidiva tumoral.

El hecho de que los CM sean tan restrictivos, determina que algunos pacientes, que se podrían beneficiar de un trasplante hepático, puedan ser excluidos. La ampliación de los criterios morfológicos utilizados en la indicación del HCC (Up to Seven, criterios expandidos) y la incorporación de diferentes marcadores biológicos, como la AFP, están permitiendo un mayor acceso al trasplante a pacientes clásicamente desestimados. La tomografía por emisión de positrones 18F-fluorodeoxiglucosa-tomografía computarizada podría ser además una herramienta de diagnóstico útil en la toma de decisiones, especialmente en pacientes con HCC que sobrepasan los CM.

Una alternativa, cada vez más contemplada, en pacientes con HCC que sobrepasan los CM, consiste en el manejo de las terapias locorregionales (TLR) que se utilizan para el “Downstaging”, incluyen la quimioembolización Transarterial (TACE), Radioembolización Transarterial (TARE), la ablación por radiofrecuencia (RF) y la inyección percutánea de etanol. Las respuestas exitosas a la terapia de “Downstaging” y mantenidas en el tiempo (al menos 3 meses tras la terapia locorregional(TLR) permiten reevaluar la decisión del trasplante hepático para pacientes con HCC que inicialmente sobrepasan los CM y pueden generar subpoblaciones con mejores tasas de supervivencia en comparación con las tratadas con terapias paliativas puras.

Además, el aumento del pool de donantes, con la utilización de donantes subóptimos como los donantes en muerte encefálica (DBD) con edades avanzadas y recientemente en España, el aumento de los donantes en asistolia controlada tipo III de Maastricht (DCD), ha supuesto una oportunidad para que más pacientes puedan beneficiarse de un trasplante hepático. Este hecho

puede conferir una ventaja de supervivencia al permitirse los grupos de TH priorizar a estos pacientes con indicaciones oncológicas. En el caso del TH, en España, la asignación de un órgano se basa en los tiempos de permanencia en lista de espera y en modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD). Generalmente, los receptores con HCC a menudo tienen un puntaje MELD más bajo en la lista y se consideran los destinatarios ideales para un hígado marginal ya que se considera que debido a su mejor estado basal podrían tolerar lesiones por Reperusión y/o una eventual disfunción del injerto.

En base a lo anteriormente expuesto, nuestra **HIPOTESIS DE TRABAJO** es que los resultados del trasplante hepático en pacientes seleccionados con Hepatocarcinoma y con criterios expandidos pueden ser equiparables a los resultados obtenidos en pacientes que cumplen los criterios de Milán. Así mismo, la edad de los donantes, así como el tipo de donación (muerte encefálica o Asistolia) no son factores que deterioren los resultados del trasplante, lo que puede permitir aumentar el pool de donantes para el trasplante en este escenario clínico.

Para realizar el contraste de esta hipótesis de trabajo, hemos diseñado el estudio con los siguientes **OBJETIVOS**:

1. Analizar la supervivencia del Injerto y la supervivencia Global de una serie de pacientes trasplantados de Hígado por Hepatocarcinoma en el Hospital Clínica Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
2. Analizar las diferencias en los resultados obtenidos en función de los escenarios oncológicos incluidos para trasplante hepático (Milán y Expandidos).
3. Analizar el impacto de la Edad del Donante en la Supervivencia del Injerto y Global del receptor.
4. Analizar el impacto de la Donación en Asistolia Controlada en la Supervivencia del Injerto y Global del receptor.



## **2. INTRODUCCION:**

El Hepatocarcinoma (HCC) es el cáncer de hígado primario más frecuente y es un problema médico importante. Con 782 000 casos diagnosticados y 746 000 muertes en 2012, y una incidencia mundial ajustada por edad de 10,1 casos por 100 000 personas-años, el HCC se clasifica como la sexta neoplasia más común y la tercera causa de muerte por cáncer. El HCC ha sido reconocido como la principal causa de muerte entre los pacientes con cirrosis, y se espera que su incidencia aumente en el futuro(3). Junto con el reconocimiento de su relevancia clínica, se ha avanzado mucho en la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento.

## **2.1 Epidemiología**

El desarrollo del HCC está estrechamente relacionado con la presencia de enfermedad hepática crónica. La incidencia mundial es heterogénea debido a la prevalencia variable de los factores de riesgo. La mayoría de los casos de HCC (80%) se producen en el África subsahariana y Asia oriental, donde los principales factores de riesgo son la hepatitis B crónica y la exposición a la aflatoxina B1(4). En pacientes con hepatitis B, la incidencia del HCC aumenta con la carga viral, la duración de la infección y la gravedad de la enfermedad hepática(5). La infección oculta por el virus de la hepatitis B también se asocia con un mayor riesgo debido al daño en el ADN inducido por la integración del virus(6). En EE. UU., Europa y Japón, la hepatitis C es el principal factor de riesgo(7), junto con la ingesta excesiva de alcohol.(8) La epidemiología del HCC se caracteriza por tendencias temporales dinámicas. En Japón y Europa, donde la propagación del virus de la hepatitis C se produjo antes que en los EE. UU., La incidencia del HCC casi ha llegado a un punto crítico y en algunas áreas está disminuyendo. (9,10). La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHNA) se está convirtiendo en una causa importante de HCC en las regiones desarrolladas(11), aunque no queda claro hasta qué punto la EHNA se superpone con la enfermedad hepática relacionada con el alcohol como un factor de riesgo para el HCC(12).

La creciente evidencia basada en evaluaciones retrospectivas apoya la asociación entre el síndrome metabólico, la diabetes y la obesidad y el HCC en pacientes con EHNA. La diabetes es un factor de riesgo independiente para el HCC(13–15), y la mortalidad por cáncer de hígado es 5 veces mayor entre los hombres con un alto índice de masa corporal (IMC) inicial que entre los hombres en rango de normalidad(15,16). El consumo de tabaco se asocia con un mayor riesgo(17,18), mientras que el café se asocia con un riesgo reducido(19–21). La coinfección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) con el VHB o el VHC podría estar asociada con una enfermedad hepática rápidamente progresiva, y el riesgo de HCC aumenta en el desarrollo de la cirrosis(22–24).

La mortalidad relacionada con el HCC se puede prevenir al evitar los factores de riesgo. La vacunación nacional de niños con hepatitis B en Taiwán redujo la incidencia de HCC por 10,5

años-persona de 0,92 en la cohorte no vacunada a 0,23 en las cohortes de recién nacidos vacunados(25). Una vez que se adquiere la infección crónica, la eliminación de la replicación viral por agentes antivirales previene la progresión de la enfermedad hepática y probablemente el desarrollo de HCC(26). La prevención de la infección por el virus de la hepatitis C se basa en evitar la transmisión a través de sangre contaminada. Una vez que se adquiere la infección, la terapia antiviral efectiva debe prevenir la progresión a la cirrosis y, en última instancia, al desarrollo de HCC(23,27,28). Sin embargo, si se establece la cirrosis, el riesgo de HCC permanece a pesar del tratamiento antiviral exitoso(4,29). El advenimiento de los nuevos antivirales de acción directa ha sido un gran avance debido a su alta eficacia, pero el perfil de seguridad óptimo debe determinarse porque algunos estudios sugieren un aumento del riesgo de cáncer asociado con el tratamiento antiviral de acción directa. Un metaanálisis reciente (30) concluyó que la aparición o recurrencia del HCC no es diferente entre los pacientes que reciben antivirales de acción directa y los que reciben tratamiento con interferón, pero la fuerza de este análisis fue limitada debido a la inclusión de estudios sustancialmente heterogéneos sin seguimiento adecuado para detectar el HCC. Por lo tanto, es necesario recopilar más información sobre la evolución de la enfermedad en pacientes después de la curación viral. La promoción de hábitos de vida saludables, incluida la disminución del consumo de alcohol y la prevención del síndrome metabólico podrían reducir el riesgo de desarrollar HCC(31,32). Estudios preliminares han sugerido que el uso prolongado de metformina en pacientes con diabetes, propranolol en pacientes con cirrosis relacionada con el virus de la hepatitis C o estatinas podría asociarse con una reducción de la incidencia de HCC(33–35). Se necesitan estudios prospectivos confirmatorios antes de que estos agentes puedan recomendarse para la prevención del HCC.

## **2.2 Patogenia**

El desarrollo del HCC es un proceso complejo de múltiples pasos que involucra daño inflamatorio sostenido, incluyendo necrosis y regeneración de hepatocitos, asociado con la deposición fibrótica. El riesgo de HCC surge cuando se establece la cirrosis y aumenta paralelamente al deterioro progresivo de la función hepática. El HCC es el resultado de la acumulación de alteraciones genómicas somáticas, además de modificaciones epigenéticas, lo que explica su gran heterogeneidad molecular(36). Desafortunadamente, ninguna de las clasificaciones moleculares del HCC que se han propuesto hasta ahora predice la progresión o recurrencia de la enfermedad(37).

## **2.3 Seguimiento y diagnóstico**

La vigilancia del HCC tiene como objetivo reducir la mortalidad relacionada con la enfermedad. Varios estudios no aleatorizados han demostrado que los pacientes que se inscribieron en un programa de vigilancia fueron diagnosticados en una etapa más temprana, recibieron terapias

curativas potenciales con más frecuencia y tuvieron una mejor supervivencia general que sus pares no inscritos(38,39). Lamentablemente, estos estudios no controlados están en riesgo de sesgos(40). Un ensayo aleatorizado controlado(41) de vigilancia realizado en China incluyó a 18816 pacientes con hepatitis B que fueron asignados aleatoriamente por conglomerados a un grupo de cribado (9373 pacientes) o a un grupo de control (9443 pacientes); los pacientes en el grupo de cribado recibieron una prueba de AFP y un examen de ecografía cada 6 meses. La mortalidad relacionada con el HCC fue significativamente menor en el grupo de cribado (83,2 por 100 000) que en el grupo de control (131,5 por 100 000), con una tasa de mortalidad de 0,63 (IC del 95% 0,41 -0,98), lo que indica que la detección cada 6 meses redujo la mortalidad del HCC en un 37%(42). Notablemente, sin embargo, el cumplimiento del estudio fue pobre (60%) y el análisis individual fue cuestionable debido a la asignación al azar por grupos. Un ensayo de validación en los EE. UU. o Europa es en gran medida inviable: la ecografía es parte de la evaluación de rutina de los pacientes con enfermedad hepática, y el beneficio percibido de la vigilancia perjudicaría el reclutamiento(42). Aunque la evidencia no es de la más alta calidad, ya que la única posibilidad de ofrecer un tratamiento efectivo con supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es que si el tumor se detecta en una etapa temprana a través de programas de detección, es difícil argumentar en contra de la eficacia de la vigilancia y los esfuerzos deben dirigirse a determinar su eficacia(43). La decisión de ingresar a un paciente en un programa de vigilancia está determinada por el riesgo de HCC, la esperanza de vida y el costo económico que se invertirá. Dado que no existen datos experimentales para indicar qué nivel de riesgo justifica la vigilancia, la decisión se basa en modelos de rentabilidad con diseños heterogéneos. Estos modelos muestran que la vigilancia es costo-efectiva y que su eficacia está dictada por la incidencia del HCC(44,45). Por consiguiente, se recomienda la vigilancia para pacientes con cirrosis, independientemente de la etiología, que serían tratados eficazmente si se les diagnostica un HCC y para pacientes con hepatitis B pero sin cirrosis, en quienes la incidencia anual de HCC es superior a 0,2%(25,46). La incidencia anual en pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis en puente en ausencia de cirrosis podría superar este umbral (47) y, por lo tanto, también se puede recomendar la vigilancia en esos pacientes(11).

En pacientes con cirrosis en relación con el VHC, la respuesta viral sostenida (RVS) después del tratamiento no elimina por completo el riesgo de HCC(48), por lo que debe mantenerse la vigilancia(46). La incidencia de HCC en pacientes con hepatopatía crónica no vírica sin cirrosis no es bien conocida, por lo que no se puede hacer una recomendación. El impacto de la vigilancia es difícil de analizar en pacientes con EHNA por varias razones. En primer lugar, la incidencia informada de HCC es muy heterogénea, oscilando entre 0,25% y 7,6%. En segundo lugar, el HCC se desarrolla en hígados no cirróticos en una proporción sustancial de pacientes. Por último, el rendimiento subóptimo de la ecografía abdominal da como resultado un sub-

reconocimiento de pequeños nódulos de HCC, y los tratamientos con un posible beneficio de supervivencia no son factibles en una proporción relevante de pacientes debido a las comorbilidades asociadas(49).

Los pacientes con cirrosis relacionada con la EHNA deben someterse a vigilancia, pero no se puede recomendar a las personas sin cirrosis porque no se ha establecido el riesgo de HCC en esta población. Los pacientes con una función hepática muy alterada deben ser evaluados para el TH. Si no se puede ofrecer este tratamiento, la vigilancia no ofrece ningún beneficio para los pacientes con cirrosis terminal porque el diagnóstico no irá seguido de un tratamiento efectivo.

La prueba preferida para la vigilancia es la ecografía. Este procedimiento es bien tolerado, ampliamente disponible y tiene una sensibilidad del 60-80%, con una especificidad de más del 90% cuando se realiza por expertos(49,50), aunque su uso como herramienta de vigilancia está limitada por su dependencia del operador.

Los marcadores tumorales séricos son una alternativa atractiva para la vigilancia y el diagnóstico precoz del HCC, ya que permiten una evaluación no invasiva, objetiva y reproducible. La prueba serológica más común es AFP. Desafortunadamente, en estudios retrospectivos de casos y controles que evaluaron la precisión de esta prueba en el diagnóstico de HCC, incluso considerando el límite más eficiente (10-20 ng/ml), las sensibilidades informadas fueron de alrededor del 60% y lo que es más preocupante, las especificidades fueron del 80%(51,52).

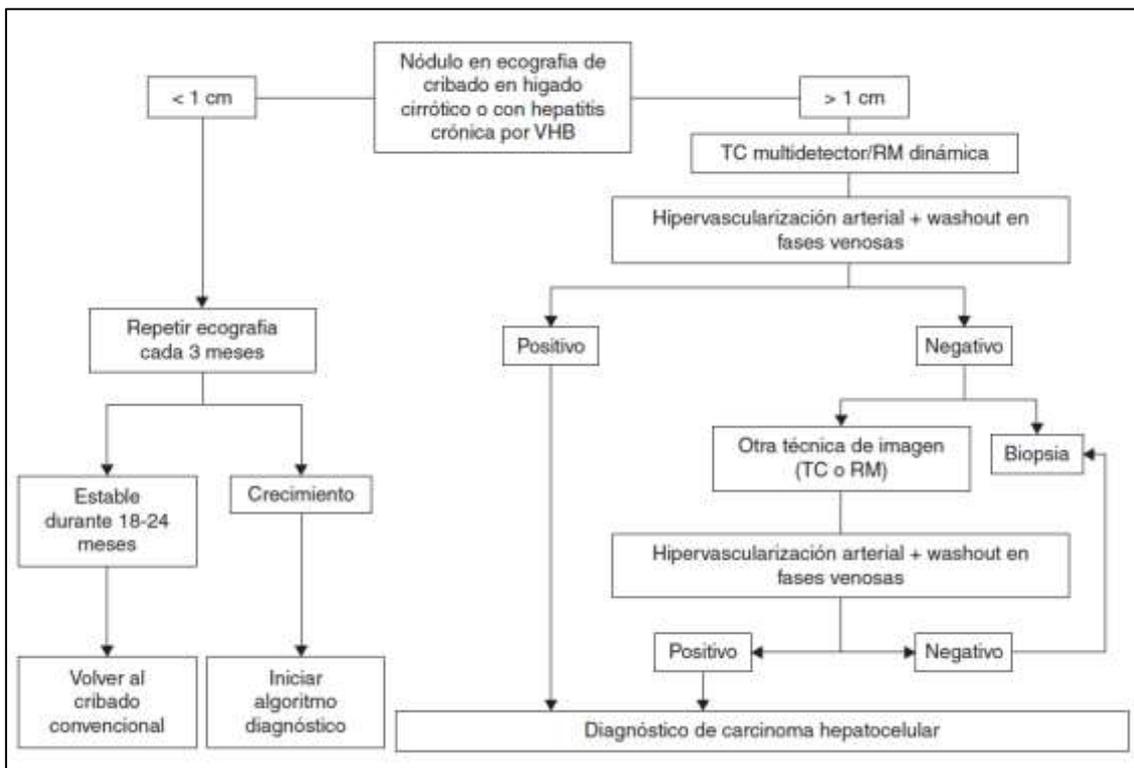
El uso combinado de AFP y ecografía aumenta las tasas de detección, pero también aumenta los falsos positivos y el costo(53). Otros marcadores tumorales, como des- $\gamma$  carboxiprotrombina, AFP unida a lectina, glican 3, proteína de Golgi 73 y Dickkopf 1, no han proporcionado una mejor precisión(5,54,55).

Recientemente, un puntaje llamado GALAD(56), que incluye datos clínicos (sexo y edad) y marcadores tumorales (AFP, AFP-L3 y des- $\gamma$  carboxyprothrombin), se ha mostrado prometedor y ha tenido validación externa preliminar mediante un estudio recientemente publicado(57) en el que sostienen que la puntuación GALAD puede detectar el HCC con altos niveles de precisión en pacientes con EHNA, con y sin cirrosis. La puntuación GALAD puede detectar pacientes con HCC en etapa temprana, y podría facilitar la vigilancia de pacientes con EHNA, que a menudo son obesos, lo que limita la sensibilidad de la detección del cáncer de hígado por ultrasonido.

El intervalo ideal de vigilancia para el HCC está dictado por la tasa supuesta de crecimiento tumoral. En base a los tiempos de duplicación tumoral descritos en series antiguas y los datos de los estudios disponibles, se recomienda el cribado de los pacientes cada 6 meses. Un intervalo de 6 meses es más efectivo en términos de detección temprana y supervivencia que un intervalo

de 12 meses(58); por el contrario, un intervalo de 3 meses aumenta la detección de pequeños nódulos pero no tiene impacto en la supervivencia. Dado que no hay datos que demuestren que un mayor riesgo esté asociado con un crecimiento tumoral más rápido, un intervalo de 3 meses no está justificado en pacientes con mayor riesgo. El diagnóstico inequívoco de un nódulo detectado mediante ultrasonografía en un hígado cirrótico representa un desafío clínico importante.

Figura 1: Algoritmo diagnóstico de un nódulo hepático(59).



Los nódulos con un diámetro menor a 1 cm se diagnostican con poca frecuencia como HCC(60,61), y un diagnóstico confiable de estos nódulos es casi imposible con las técnicas actuales. Incluso si un diagnóstico de HCC de tales nódulos fuera posible, podría ocurrir un sobrediagnóstico, que puede causar más daño que beneficio, como se describe en otros tipos de cáncer para los que se realiza la detección(62).

En nódulos mayores a 1 cm, se puede establecer un diagnóstico confiable de HCC utilizando técnicas de imagen en el contexto de la cirrosis hepática si el nódulo muestra un patrón de imagen específico. *Este patrón se define por la captación intensa de contraste durante la fase arterial seguida de un lavado de contraste durante las fases venosas en una TC o IRM con contraste.* El valor de estos criterios no invasivos para el HCC en la cirrosis ha sido validado prospectivamente(63–65).

En nódulos de entre 1 cm y 2 cm, el hallazgo de las características de imagen típicas tiene una especificidad y un valor predictivo positivo de cerca del 100% y una sensibilidad que puede alcanzar el 71%(66). Otros parámetros como la detección de metamorfosis grasas, hipointensidad aislada en fases venosas, la presencia de una pseudocápsula o hiperintensidad no aumentan la precisión diagnóstica de la RM(67,68).

Recientemente, el Colegio Estadounidense de Radiología (American College of Radiology) ha propuesto un sistema para la estandarización del rendimiento, informes de interpretación y recopilación de datos de exámenes de TC e RM del hígado en pacientes con riesgo de HCC. Este sistema, conocido como Sistema de Información y Generación de Imágenes del Hígado (LI-RADS), estratifica las lesiones en cinco categorías principales, desde lesiones que son definitivamente benignas (LR 1) a aquellas que son definitivamente HCC (LR 5), de modo que los médicos pueden medir los beneficios y riesgos de proceder a un análisis más invasivo o simplemente hacer un seguimiento de las lesiones. La evaluación prospectiva con RM de nódulos menores a 2 cm, detectados por ultrasonografía durante la vigilancia, ha demostrado que el 25% de LR 2 y el 69% de las lesiones LR 3 eran HCC, y que LR 4 tiene una especificidad de 98,2% para un diagnóstico de HCC(65,68). Por lo tanto, la distinción entre LR 4 y LR 5 en nódulos detectados por ultrasonografía no tiene valor clínico(69).

La ecografía contrastada no se recomienda como técnica de imagen para el diagnóstico de HCC no invasivo debido a su incapacidad para diferenciar el colangiocarcinoma intrahepático del HCC(70). Además, independientemente del patrón de contraste, la TC o la RM aún serían necesarias para la estadificación antes del tratamiento. Estos criterios diagnósticos no invasivos solo son válidos en pacientes con cirrosis.

En otros escenarios clínicos o cuando las imágenes no muestran un perfil vascular específico, se debe solicitar una biopsia diagnóstica. Una biopsia negativa no descarta el HCC, ya que la tasa de biopsias falsas negativas puede alcanzar el 30%(71). Un panel inmunohistoquímico que incluye glipican 3, glutamina sintetasa, cadena pesada de clatrina y proteína 70 de choque térmico proporciona una especificidad del 100% pero tiene sensibilidad subóptima y podría no aumentar la precisión de un diagnóstico realizado por un patólogo experto(72).

### **2.4 Estadía y evaluación pronóstica:**

La evaluación pronóstica es un paso crucial en el tratamiento de pacientes con HCC. Dado que la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad hepática asociada, la evaluación del pronóstico debe incorporar no solo el estadio tumoral, sino también el grado de deterioro de la función hepática. Además, la presencia de síntomas relacionados con el cáncer ha demostrado consistentemente un efecto negativo sobre la supervivencia. Finalmente, para que cualquier

sistema tenga éxito clínico, la predicción del pronóstico debe combinarse con la indicación del tratamiento(73,74).

Se han realizado varias propuestas para estratificar a los pacientes de acuerdo con el resultado esperado(1). Los sistemas más relevantes y evaluados externamente son el Cancer of the Liver Italian Program (CLIP); Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire; Tumor, nódulo, metástasis (TNM); el Índice de Pronóstico de la Universidad China; Estadificación integrada japonesa; el sistema integrado de puntuación de Taipéi; y, más recientemente, el sistema de estadificación del cáncer de hígado de Hong Kong(12,50).

El sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)(64,75) ha sido ampliamente validado y es el sistema de estadificación más utilizado para el HCC. Desde su publicación original en 1999, se ha actualizado de acuerdo con los resultados de las investigaciones en pacientes no tratados y tratados que han incorporado evidencia sólida que ha modificado la práctica.

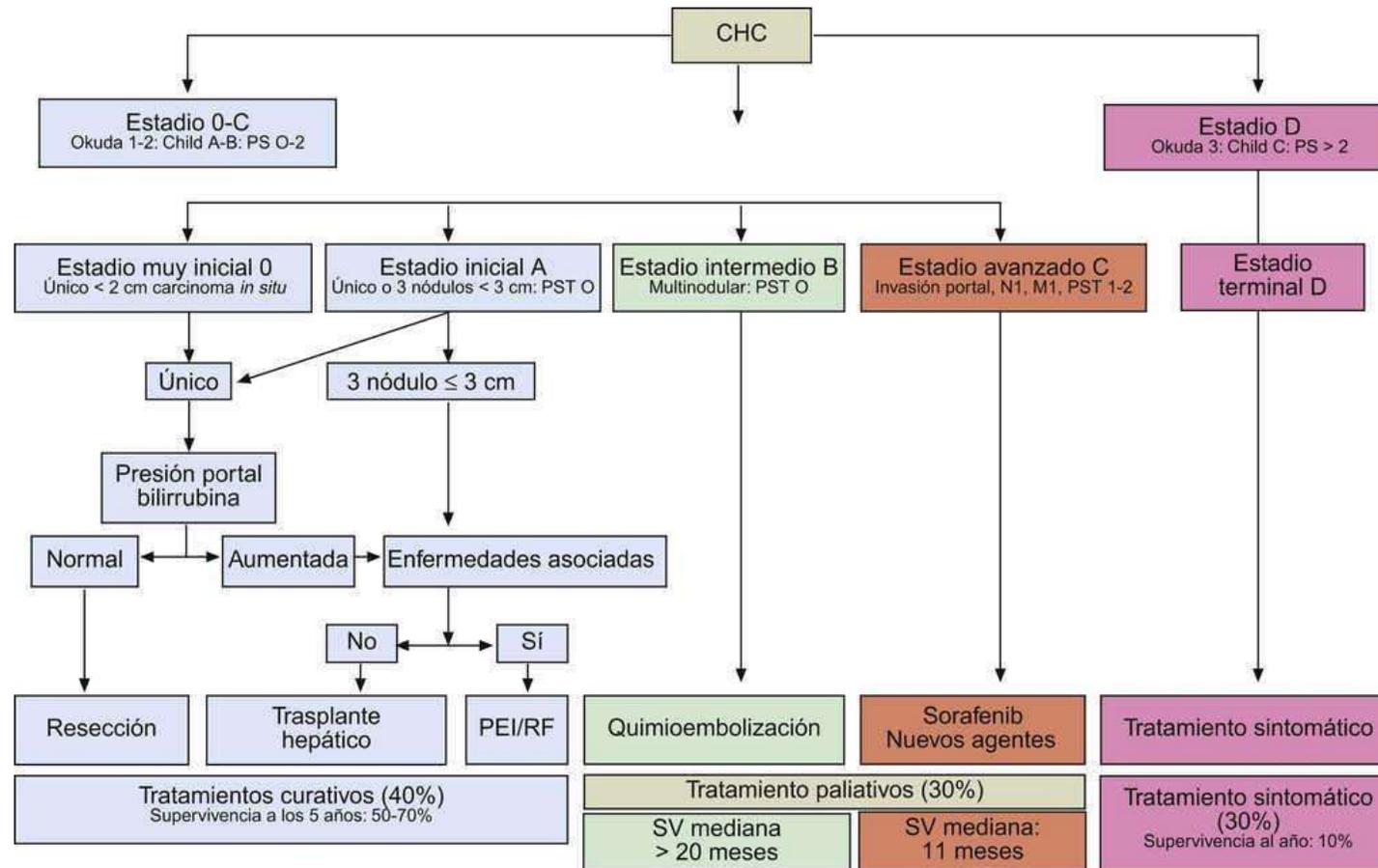
Los pacientes con HCC en estadio muy temprano (BCLC 0) y estadio temprano (BCLC A) tienen una lesión solitaria o hasta tres nódulos de menos de 3 cm de diámetro (sin invasión macrovascular o diseminación extrahepática) y función hepática preservada. Estos pacientes pueden beneficiarse de la resección, el trasplante o la ablación, y para cada una de estas opciones el pronóstico puede refinarse según diferentes parámetros.

Los pacientes con HCC de etapa intermedia (BCLC B) no tienen síntomas, pero tienen tumores grandes y multifocales sin invasión vascular ni diseminación más allá del hígado. Si se conserva la función hepática, estos pacientes podrían ser candidatos para la quimioembolización Transarterial.

Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado (BCLC C) tienen una o más de las siguientes características: tumores que se han diseminado más allá del hígado, invasión vascular y síntomas leves relacionados con el cáncer (grados 1-2 según el Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]). Los inhibidores de tirosina quinasa, como el sorafenib y regorafenib son los únicos tratamientos sistémicos que prolongan la supervivencia. Se ha demostrado que Lenvatinib no es inferior a sorafenib en el tratamiento de primera línea, pero se dirige a la misma población. Muy recientemente, se han anunciado resultados positivos para cabozantinib como tratamiento de segunda línea, pero aún no hay información detallada disponible(76).

Finalmente, pacientes con etapa final de la enfermedad (BCLC D) tienen una función hepática deficiente o síntomas marcados relacionados con el cáncer (ECOG > 2). Estos pacientes no son candidatos para el trasplante porque tienen un mal pronóstico y en su lugar requieren cuidados de apoyo.

Figura 2: Clasificación para el manejo terapéutico del HCC propuesto por la BCLC(59).



Radiología. 2010;52:385-98

## **2.5 Estrategia de estadificación y tratamiento del HCC según el BCLC**

El sistema de BCLC establece un pronóstico de acuerdo con las cinco etapas relacionadas con la recomendación de tratamiento de primera línea. El resultado esperado se expresa como la mediana de supervivencia de cada estadio tumoral de acuerdo con la evidencia científica disponible.

Se debe tener en cuenta que la función hepática debe evaluarse más allá de la clasificación convencional de Child-Pugh o la puntuación del Modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD). Ninguno de ellos sirve para medir adecuadamente el estado de la función hepática, y esta evaluación debe tener en cuenta los parámetros bioquímicos, así como el estado compensado o descompensado del paciente.

La función hepática conservada incluye un grupo de pacientes con diferentes grados de reserva de función hepática que debe evaluarse cuidadosamente. Para la mayoría de las opciones de tratamiento, se requiere enfermedad hepática compensada (etapa A de Child-Pugh sin ascitis) para obtener resultados óptimos. La única opción que se puede aplicar independientemente de la función hepática es el TH.

Los pacientes con cirrosis en etapa avanzada debido a una función hepática muy alterada (etapa C de Child-Pugh o etapas más tempranas con predictores de mal pronóstico o puntaje MELD elevado) deben considerarse para el TH. En estos pacientes, el HCC podría convertirse en una contraindicación si excede los criterios de alistamiento.

Actualmente, se ha demostrado que Sorafenib seguido de Regorafenib es efectivo. Se ha demostrado que Lenvatinib no es inferior al Sorafenib, pero no se ha explorado ninguna opción de segunda línea después de la administración de Lenvatinib.

El sistema de BCLC puede refinarse aún más. La función hepática se ha evaluado típicamente utilizando la clasificación Child-Pugh, que se sabe que tiene poco poder de predicción debido a eventos que podrían indicar una enfermedad hepática en etapa terminal para la cual es necesario el TH (p. Ej., Insuficiencia renal, peritonitis bacteriana espontánea, hiponatremia, encefalopatía recurrente y desnutrición) no se capturan por completo. Si el trasplante no es factible, el HCC debe clasificarse como terminal (etapa D) y se debe ofrecer atención de apoyo.

Se ha demostrado que la puntuación de albúmina-bilirrubina (ALBI) estratifica a los pacientes a lo largo de las etapas de BCLC(77), pero su papel en la toma de decisiones clínicas o la estratificación en los ensayos de investigación no está definido. Los parámetros incluidos en el puntaje ALBI ya se usan en la evaluación convencional de pacientes y, por lo tanto, aunque estadísticamente significativos, podrían ser clínicamente irrelevantes para la toma de decisiones(46).

Una mayor concentración de AFP se asocia con un peor pronóstico, pero no existen datos sólidos para definir un valor de corte en el que la decisión de tratamiento deba modificarse, con la posible excepción del TH. Otros marcadores tumorales, como el factor de crecimiento endotelial vascular, angiopoyetina 2 o KIT podrían refinar la predicción del pronóstico en modelos estadísticos, pero aún no se pueden incorporar en la evaluación individual de un paciente específico.

Recientemente se han propuesto otros sistemas de estadificación, como el sistema de estadificación del cáncer de hígado de Hong Kong, para reemplazar al BCLC. Este sistema estratifica a los pacientes en 9 niveles de acuerdo con los resultados y el tratamiento que se aplicará según se deriva de la modelización estadística y el conocimiento personal(78). En última instancia, este sistema vincularía la estadificación con la terapia, pero su validación se ha basado en una reducción en cinco etapas, cuando el vínculo con el tratamiento ya no existe. Por lo tanto, su valor no está establecido.

Finalmente, aunque cualquier sistema puede refinarse aún más, ninguno reemplazará la evaluación experta de la condición de los pacientes y la efectividad del tratamiento propuesto.

## **2.6 Modalidades de Tratamiento**

El objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia mientras se mantiene la mejor calidad de vida. Con mucha frecuencia, la decisión de tratamiento gira en torno a lo que se puede hacer, en lugar de lo que vale la pena hacer. Por esa razón, es primordial evaluar la solidez de la evidencia científica de cualquier enfoque de tratamiento para seleccionar la opción más adecuada para cada paciente en cada estadio tumoral. Además, el logro de la mejor efectividad terapéutica requiere la selección cuidadosa de los candidatos para cada opción de tratamiento y la aplicación experta de estos tratamientos.

Dada la complejidad de la enfermedad y la gran cantidad de tratamientos potencialmente útiles, los pacientes diagnosticados con HCC deben derivarse a equipos multidisciplinarios en los que participen hepatólogos, cirujanos, radiólogos (incluidos los radiólogos intervencionistas), patólogos y oncólogos.

El nivel de evidencia para la mayoría de las opciones terapéuticas en el HCC se limita a las investigaciones de cohortes con pocos ensayos controlados aleatorios, la mayoría de los cuales solo han investigado el tratamiento de la enfermedad avanzada.

La resección quirúrgica, el trasplante, la ablación, la quimioembolización Transarterial(61,79–81), y los inhibidores de Tirocinasa sorafenib(82–84), lenvatinib(85,86) y regorafenib(87) son tratamientos con beneficio comprobado de supervivencia.

La embolización arterial sin quimioterapia(83,88), la radioterapia externa (SBRT) (89) y la TARE han mostrado actividad antitumoral(65,90), pero no se ha encontrado una prueba definitiva del beneficio de supervivencia(79). La quimioterapia sistémica tiene actividad marginal con toxicidad asociada y sin beneficio de supervivencia(82,91). Agentes como tamoxifeno, octreótido y antiandrógenos(92) son completamente ineficaces. La indicación del tratamiento debe evaluarse individualmente y, si los pacientes no son candidatos para la terapia de primera línea según la etapa, se debe considerar la siguiente opción más adecuada dentro de la misma etapa o el tratamiento para un tumor en etapa más avanzada.

### **2.6.1 Resección hepática**

La resección hepática es el tratamiento de elección para el HCC en pacientes sin cirrosis, en quienes se podrían realizar resecciones importantes sin complicaciones potencialmente mortales. En pacientes con cirrosis descompensada, la resección hepática está formalmente contraindicada y se debe considerar el TH. Los pacientes con cirrosis compensada deben evaluarse cuidadosamente para evitar complicaciones relacionadas con el tratamiento y lograr la supervivencia a largo plazo. Los grupos japoneses utilizan la tasa de retención de verde de indocianina para identificar candidatos apropiados(93), mientras que la presión portal y la bilirrubina son las variables utilizadas en Europa y EE. UU.(46) La hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH) se define como la presencia de un gradiente de presión venosa hepática de más de 10 mm Hg.(94) La presencia de varices esofágicas o ascitis confirma la presencia de CSPH. Sin embargo, la esplenomegalia asociada con un recuento de plaquetas inferior a  $100 \times 10^9$  cel./L no es suficiente para la identificación de CSPH(77).

La rigidez hepática medida mediante elastografía transitoria puede identificar CSPH(95) y predecir el resultado(96). La presencia de CSPH aumenta el riesgo de mortalidad a 3 años y 5 años (odds ratio de mortalidad a 5 años [OR] 2,07, IC 95% 1,51-2,84) y también aumenta el riesgo de descompensación clínica postoperatoria (OR 3,04, IC 95% 2,02 - 4,59)(97). Los pacientes sin CSPH y bilirrubina normal alcanzan un 70% de supervivencia a los 5 años, mientras que la supervivencia es del 50% o menos cuando están presentes ambos factores adversos. La mayoría de los grupos restringe la indicación de resección a pacientes con un solo tumor, ya que la multifocalidad se asocia con una mayor tasa de recurrencia y una supervivencia alterada(98,99). Aunque la multifocalidad podría no tomarse como una contraindicación, es obligatoria una evaluación cuidadosa para estimar la esperanza de supervivencia (y los riesgos asociados) que podrían ofrecer otras opciones, como trasplante, ablación(71,100,101), o quimioembolización(100,102). El tamaño del tumor no es un factor limitante, pero el riesgo de invasión y diseminación vascular aumenta con el diámetro(103).

Una opción de tratamiento alternativa es la cirugía laparoscópica, que es un procedimiento menos invasivo con una supervivencia similar a largo plazo y una menor morbilidad peroperatoria en comparación con la resección abierta(104). La invasión vascular maligna debe considerarse una contraindicación para la resección. Con la aplicación de estos criterios, la proporción de candidatos quirúrgicos es del 5 al 10%. Desafortunadamente, la recurrencia tumoral, incluida la recidiva real por diseminación y los *tumores de Novo* dentro del hígado oncogénico, complica el 70% de los casos a los 5 años(105–107). La recidiva tardía (no existe una definición sólida del tiempo de corte) se sugiere comúnmente para representar el HCC *de Novo*, pero no hay validación de este concepto disponible. De hecho, algunas recidivas extrahepáticas tardías indican que la definición de tiempo no es válida. No existe una opción neoadyuvante o adyuvante aceptada para reducir el riesgo de recurrencia. La quimioterapia sistémica y la quimioembolización no tienen eficacia, mientras que los ferónes, la vitamina K2, el 131 I-Lipiodol Transarterial y el interferón han producido resultados prometedores, pero nunca se ha demostrado que sean beneficiosos. Se demostró que la inmunoterapia adyuvante con células asesinas autólogas inducidas por citoquina aumenta la supervivencia libre de recidiva y global *después del tratamiento curativo* en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, fase 3 que espera la validación pero indica el potencial de la inmunoterapia en el HCC. Recientemente, sorafenib no logró prevenir la recurrencia del tumor después de una resección y ablación hepática exitosa en el HCC en etapa inicial(37,108).

### 2.6.2 Trasplante Hepático

El tratamiento más efectivo para prevenir la recurrencia intrahepática es el trasplante de hígado. La presencia de invasión microvascular o satélites se asocia con un alto riesgo de recurrencia, y tal perfil podría cebar la indicación de trasplante de hígado en pacientes antes de la detección de recurrencia.

Esta estrategia (indicación *ab initio*) permite que algunos pacientes sean tratados eficazmente mediante resección evitando el trasplante y, al mismo tiempo, permite un uso óptimo del número limitado de órganos, ya que solo aquellos pacientes que probablemente se beneficien del tratamiento y tener un excelente resultado a largo plazo al someterse a un trasplante(109). En teoría, el trasplante de hígado es la mejor opción de tratamiento, ya que podría curar simultáneamente el tumor y la cirrosis subyacente. La probabilidad de supervivencia del paciente después del trasplante sigue siendo el criterio esencial para indicar este tratamiento para el HCC.

El estudio histórico de Mazzaferro en 1996 estableció el TH de donante fallecido como una opción viable para el tratamiento del HCC(110). Demostraron que cuando el trasplante estaba restringido a pacientes con HCC en estadio precoz (definido como lesión única  $\leq 5$  cm, hasta tres

lesiones separadas, ninguna mayor de 3 cm, ninguna evidencia de invasión vascular macroscópica ni metástasis ganglionar regional o distante), se podía lograr una tasa de supervivencia a cuatro años de 75 % y una tasa de recurrencia del 10 al 15%)(110). Estos criterios restringidos se han convertido en los criterios de selección aceptados en EE. UU. y Europa(111).

Los resultados después del TH pueden predecirse como una función continua basada en diferentes combinaciones de tamaño y número de tumores(112). Todos los evaluadores de la expansión de la carga tumoral muestran que exceder los CM se asocia con un aumento del riesgo de recurrencia (invasión vascular microscópica o satélites) y, por lo tanto, daña el resultado a largo plazo(74,112).

Además, la mayoría de los análisis se basan en los datos de carga tumoral en el hígado explantado y no en los hallazgos de imagen. Se ha informado que el nivel de AFP y el uso del volumen total del tumor en lugar del tamaño y número del tumor mejoran el valor predictivo dentro y más allá de los CM(53,113,114).

Además, la indicación del TH por HCC podría refinarse aún más según la disponibilidad de donantes por área de asignación, la proporción de pacientes en lista de Espera (LE) para TH sin HCC versus aquellos con HCC y la dinámica de la LE(111,115). Todos estos aspectos muestran la interacción compleja de los diversos parámetros que podrían asociarse con un mayor riesgo de recurrencia y los desafíos de diseñar un ensayo en el contexto del TH.

La principal limitación del TH es la escasez de donantes. Esta escasez impone un tiempo de espera antes del trasplante, y durante este tiempo el tumor puede progresar e impedir el trasplante, lo que perjudica la efectividad del tratamiento cuando se considera de acuerdo con la intención de tratar(111). A pesar de que no se ha demostrado la eficacia de este tratamiento, el análisis de costo-efectividad apoya el uso de TLR cuando el tiempo esperado de espera excede los 6 meses, con el objetivo de retrasar la progresión del tumor(66,111).

Además, se han implementado políticas con el objetivo de priorizar a los pacientes con enfermedad más avanzada, pero el único método eficaz para evitar la espera es aumentar el número de donantes disponibles(111). La donación en vivo es una estrategia válida con resultados similares a los de la donación cadavérica, pero su aplicabilidad se reduce debido a limitaciones sociales y escasez de donantes adecuados.

### **2.6.3 Ablación tumoral guiada por imagen**

La ablación tumoral es una opción de tratamiento ampliamente aceptada para pacientes con HCC en etapa temprana carcinoma. La ablación induce necrosis tumoral por modificación de la

temperatura (radiofrecuencia, microondas, láser o crioablación) o inyección de agentes químicos (con mayor frecuencia etanol).

La Radiofrecuencia (RF) es la técnica de ablación de primera línea(116,117), ya que proporciona un mejor control de la enfermedad y mejores resultados que la inyección percutánea de etanol(118,119). Esta diferencia es evidente en nódulos que tienen más de 2 cm de diámetro, mientras que en lesiones más pequeñas la eficacia y los resultados a largo plazo son muy similares(73,120). La inyección de etanol percutáneo todavía tiene un papel en el tratamiento del HCC ya que la ablación por RF no se puede aplicar cerca de la vesícula biliar, el estómago, el colon u otras vísceras. En algunos de esos casos, la ablación por RF con abordaje laparoscópico puede ser una opción.

La ablación por microondas ha surgido como una técnica prometedora, con tasas de respuesta alentadoras en tumores de entre 3 cm y 5 cm de tamaño y en tumores adyacentes a los vasos y la vesícula biliar. Requiere menos sesiones, y la supervivencia global no es inferior a la obtenida con la ablación por RF(61,121). En pacientes con enfermedad hepática en estadio A de Child-Pugh, la supervivencia después de la ablación es similar a la supervivencia después de la resección quirúrgica(101,116).

Varios ensayos controlados aleatorios realizados en China han comparado la ablación y la resección en el HCC en estadio temprano, y han informado resultados opuestos(101,116,122,123). Las preocupaciones con respecto al cálculo del tamaño de la muestra, la asignación al azar, la asignación del tratamiento, la conducción del ensayo y la falta de validación externa en EEUU y Europa evitan cualquier conclusión confiable. La ablación tiene una eficacia de casi del 100% en los nódulos de HCC que tienen menos de 2 cm de diámetro (estadio muy temprano) y la supervivencia es casi idéntica después de la resección o ablación(123).

La resección permite la identificación de parámetros histológicos que predicen el riesgo de recurrencia. Si estos hallazgos preparan la indicación del trasplante hepático antes de la detección de recurrencia, la resección debería seguir siendo el enfoque de primera línea en pacientes que también serían apropiados para el trasplante. Si el TH no es factible, la ablación podría considerarse como la opción de primera línea para los pacientes con HCC en estadio temprano, y la cirugía podría ser de segunda línea para los pacientes en quienes la ablación no se puede realizar o falla.

### **2.6.4 Quimioembolización intraarterial**

Tiene como objetivo inducir la necrosis tumoral basándose en la vascularización predominantemente arterial del HCC en comparación con el parénquima hepático circundante.

Esta diferencia en la vascularización permite la administración intravascular selectiva de fármacos, partículas embolicas o dispositivos radiactivos(124). De estas terapias, la única opción que ha demostrado beneficio en la supervivencia es la quimioembolización Transarterial (TACE)(125,126), que asocia la inyección de quimioterapia con el bloqueo del suministro de sangre arterial.

Más de la mitad de los pacientes logran una respuesta objetiva con este procedimiento, como se refleja en la extensa necrosis tumoral(127), y esta tasa de respuesta objetiva se traduce en una mejor supervivencia. El desarrollo de esferas de alcohol polivinílico que permiten la obstrucción calibrada del vaso con la liberación lenta de la quimioterapia ha permitido la estandarización del procedimiento al tiempo que se conserva la eficacia y se reducen los efectos adversos relacionados con el fármaco(128).

La mediana de supervivencia en series antiguas fue de alrededor de 20 meses, pero con la selección adecuada del paciente y el tratamiento óptimo, la mediana de supervivencia actual excede los 30-40 meses(129,130). Los pacientes con función hepática compensada con HCC multifocal o grande, que no son susceptibles de resección son candidatos óptimos para la TACE.

La trombosis de la vena porta, incluso con síntomas leves relacionados al cáncer, es un predictor de mala tolerabilidad, por lo que se debe considerar la terapia sistémica para los pacientes con estos hallazgos. Un ensayo aleatorizado controlado reciente (128) que comparó la TACE con la embolización Transarterial y no encontró diferencias en términos de respuesta tumoral y supervivencia global, pero alrededor del 45% de los pacientes incluidos tenían HCC avanzado, lo que resultó en una supervivencia media de menos de 20 meses, limitando el valor de los resultados.

Después del éxito inicial de la TACE, la vascularización aumenta en los tumores tratados, y es posible que estos tumores deban ser retirados. La decisión sobre cuándo debe interrumpirse la TACE es compleja. La TACE no debe repetirse cuando no se logra una necrosis sustancial después de 2 sesiones o cuando el tratamiento de seguimiento no induce una necrosis notable en los sitios que han progresado después de una respuesta tumoral inicial. Además, la TACE no debe repetirse en caso de progresión intratable: es decir, la progresión tumoral asociada con un perfil clínico que impide el retratamiento. Las definiciones de progresiones no tratables pueden incluir una progresión importante: compromiso hepático extenso, metástasis extrahepáticas o invasión vascular, pero también una progresión intrahepática menor asociada con función hepática alterada y estado funcional(131).

### **2.6.5 Radioembolización**

La combinación de terapias dirigidas moleculares con actividad antiangiogénica, como sorafenib y brivanib, más TACE no han proporcionado beneficio(132–134). El énfasis principal se ha puesto en la eficacia potencial de la TARE con esferas marcadas con <sup>90</sup>Y. En estudios de cohortes, la TARE mostró tasas de respuesta tumoral entre 40% y 90%, y la supervivencia fue comparable a la obtenida con TACE y sorafenib(90,127). Lamentablemente, los ensayos controlados aleatorios en el HCC avanzado no lograron demostrar un beneficio de supervivencia de la TARE en comparación con sorafenib(135), y los ensayos actuales están evaluando el beneficio de la TARE combinada con sorafenib. El retraso en la progresión tumoral observado podría ser útil para los pacientes que están en la LE para el TH pero, al mismo tiempo, podría deberse en parte al daño por radiación que impide el reconocimiento de la progresión intrahepática.

### **2.6.6 Tratamiento sistémico**

Hasta 2008, ninguna terapia efectiva existía para pacientes diagnosticados con HCC en etapa avanzada o pacientes que hicieron la transición después de que otras terapias fallaron. El conocimiento de los eventos moleculares que rigen el inicio y la progresión del tumor ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas a derogar las vías moleculares alteradas. Se han probado o están en desarrollo varios agentes, pero los únicos agentes que se ha demostrado que mejoran la supervivencia frente a placebo son el Sorafenib(84) y el Regorafenib(87). Ambos fármacos son inhibidores orales de la multiquinasa que bloquean la señalización de la RAF, así como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el KIT; el mecanismo de acción no es bien conocido, pero estos medicamentos tienen efectos antiproliferativos y antiangiogénicos.

Sorafenib fue la primera terapia sistémica aprobada en el HCC como resultado de dos ensayos aleatorios controlados con placebo positivos: un ensayo multicéntrico realizado predominantemente en Europa y el EE. UU. y otro ensayo realizado en Asia y el Pacífico. Los estudios de cohortes han validado la eficacia de Sorafenib en la práctica clínica, y ninguno de los agentes probados contra sorafenib en ensayos controlados aleatorios ha mejorado los resultados de los pacientes. Los biomarcadores como la AFP, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la angiopoyetina 2, el factor de crecimiento de hepatocitos o KIT pueden tener potencia pronóstica pero no tienen valor para modificar las decisiones de tratamiento. El análisis combinado de los dos ensayos fundamentales ha demostrado que la etiología no implica un pronóstico diferente. Sin embargo, el beneficio del tratamiento con Sorafenib es significativamente mayor en pacientes con hepatitis C que en aquellos con otros factores de riesgo subyacentes. El desarrollo de eventos adversos dermatológicos se asocia con una mejor

supervivencia en pacientes tratados con sorafenib, y el patrón de progresión determina la supervivencia. La mayoría de los agentes prometedores evaluados en ensayos de fase como tratamientos de primera línea y segunda línea para el HCC no lograron demostrar el beneficio de supervivencia a pesar de los hallazgos sugestivos de los estudios iniciales. Regorafenib fue el único fármaco que demostró beneficio de supervivencia como tratamiento de segunda línea. Se evaluó en un ensayo de fase 3 en pacientes con HCC que progresaron pero fueron tolerantes al Sorafenib y tenían la función hepática en estadio A de Child-Pugh y un estado de rendimiento ECOG de 0 o 1. En este estudio, 573 pacientes fueron asignados al azar (379 a regorafenib y los demás al placebo). El grupo regorafenib tuvo una reducción del 37% en el riesgo de muerte: la mediana de supervivencia global (regorafenib frente a placebo) fue de 10.6 meses versus 7.8 meses (HR de 0,63, IC 95% 0,50- 0,79;  $p < 0,0001$ ), y la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 3,9 meses versus 1,5 meses (HR 0,41, IC 95% 0,34-0,51;  $p < 0,0001$ ). Los efectos adversos más comunes fueron la reacción cutánea mano-pie, la hipertensión arterial, la fatiga y la diarrea, pero el tratamiento se interrumpió en solo el 10% de los pacientes debido a la intolerancia, lo que indica un buen perfil de seguridad en esta población. Recientemente también se ha anunciado que el cabozantinib es eficaz como tratamiento de segunda línea en comparación con el placebo. Sin embargo, el impacto de estas opciones de segunda línea en la práctica clínica aún no se ha determinado.

## **2.7 Algoritmos de tratamiento para el HCC**

Existen varias opciones terapéuticas para el tratamiento del HCC localizado. En la figura 2 se muestra una aproximación general al tratamiento. El grupo de Barcelona ha publicado un algoritmo de tratamiento alternativo(136).

Sin embargo, los intentos de generar enfoques algorítmicos para el tratamiento del HCC son difíciles, ya que los nuevos tratamientos y las indicaciones para diversos tratamientos están evolucionando rápidamente. Además, los enfoques terapéuticos tienden a variar en función de la experiencia disponible.

## **2.8 Evolución del trasplante por HCC**

El trasplante de hígado para el tratamiento del Hepatocarcinoma (HCC) es atractivo porque se puede lograr la resección del tumor maligno al mismo tiempo que se reemplaza el hígado cirrótico que sigue en riesgo de desarrollar nuevas lesiones. Sin embargo, la experiencia inicial con el trasplante en pacientes con HCC local no resecable fue decepcionante. Las tasas inaceptables de mortalidad a los 90 días, la recurrencia del tumor en hasta el 80% de los pacientes y las tasas de supervivencia a largo plazo muy por debajo de las de los pacientes trasplantados por enfermedad no maligna reflejaban la naturaleza avanzada de la enfermedad(137,138).

Un cambio en la filosofía de trasplante para el HCC evolucionó con el hallazgo de que el HCC pequeño e incidentalmente encontrado en los hígados explantados no afectaba negativamente la supervivencia de los pacientes que se sometían a trasplantes de hígado para otras afecciones en comparación con los pacientes cuyos hígados no contenían una neoplasia maligna(139). Además, un número creciente de estudios retrospectivos sugirió que el trasplante hepático fue tan efectivo y posiblemente más efectivo que las terapias alternativas en subgrupos de pacientes cuidadosamente seleccionados.

## **2.9 Indicaciones para el trasplante**

Para los pacientes con HCC localizado que no son candidatos para la resección, el Trasplante Hepático Ortotópico (TH) es una estrategia apropiada para los pacientes con una sola lesión  $\leq 5$  cm, hasta tres lesiones separadas, ninguna mayor de 3 cm, sin evidencia de invasión vascular macroscópica, y sin metástasis nodales regionales o extrahepáticas a distancia. Cuando estos criterios se aplican estrictamente, se pueden alcanzar tasas de supervivencia a cinco años del 75 % o más. La supervivencia general en pacientes cuidadosamente seleccionados que se someten a un TH para el HCC es similar o sólo ligeramente peor que la supervivencia de los pacientes que se someten a un TH por causas no malignas. Aunque no se han llevado a cabo ensayos aleatorios, las series no controladas sugieren que la supervivencia después del TH es tan buena o mejor que después de tratamientos alternativos para el HCC en pacientes cuidadosamente seleccionados.

El estudio histórico de Mazzaferro en 1996 estableció el TH de donante fallecido como una opción viable para el tratamiento del HCC(110). Demostraron que cuando el trasplante estaba restringido a pacientes con HCC en estadio precoz (definido como lesión única  $\leq 5$  cm, hasta tres lesiones separadas, ninguna mayor de 3 cm, ninguna evidencia de invasión vascular macroscópica ni metástasis ganglionar regional o distante), se podía lograr una tasa de supervivencia a cuatro años de 75 %. Estos resultados son similares a las tasas de supervivencia esperadas para los pacientes sometidos a trasplante por cirrosis sin HCC. Estos criterios se han conocido como los CM y se han aplicado ampliamente en todo el mundo en la selección de pacientes con HCC para trasplante hepático(110).

Ha surgido un interés considerable en la expansión de estos criterios de trasplante en centros altamente especializados, aunque dichos criterios expandidos siguen siendo plenamente investigativos en la actualidad.

La estadificación extrahepática de pacientes que están siendo considerados para trasplante debe incluir tomografía computarizada (TC) del tórax y TC o resonancia magnética (RM) del abdomen y la pelvis(140).

### **2.9.1 Supervivencia en comparación con el trasplante por otras razones**

La supervivencia global en pacientes cuidadosamente seleccionados que se someten a TH por HCC es similar o sólo ligeramente peor que la supervivencia de los pacientes que se someten a TH por causas no malignas(65,141,142).

El análisis de los datos de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) proporciona la información comparativa más importante sobre los resultados en pacientes que se someten al TH para el HCC en comparación con la enfermedad no maligna. El informe más reciente de la UNOS se centró en 34.324 trasplantes de hígado realizados entre 1987 y 2001, 985 de los cuales se realizaron para HCC(143). 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 que se sometieron a TH para HCC aumentaron significativamente (25 frente a 47 y 61 %, respectivamente) a pesar de los períodos de espera promedio más largos de los años más recientes (37 frente a 103 y 215 días, 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 de 71% y no cambió durante el periodo del estudio. Estos datos sugieren que los mejores resultados con TH para el HCC son más probablemente atribuibles a una mejor selección de pacientes que a una mejor técnica y atención postrasplante(144–147).

Los factores pronósticos para la supervivencia después del trasplante fueron evaluados en otro informe de un registro internacional de tumores que incluía a 790 pacientes con HCC a los que se les dio seguimiento durante un promedio de 30 meses después del TH(2,124). Entre las variables que afectaron negativamente la supervivencia general y/o libre de recidiva se encontraban el grado histológico de diferenciación, el tamaño >5 cm, los ganglios linfáticos afectados, la afectación tumoral bilobar y la invasión vascular.

### **2.9.2 Supervivencia en comparación con otros tipos de tratamiento**

Ningún ensayo aleatorio grande ha comparado directamente al TH con otras formas de tratamiento para el HCC temprano. Los estudios retrospectivos que incluyeron ajustes por la gravedad de la enfermedad sugieren que la supervivencia después del TH es tan buena o mejor que después de tratamientos alternativos en pacientes cuidadosamente seleccionados. Para los pacientes con HCC anatómicamente resecables y una reserva hepática adecuada, la resección sigue siendo el estándar con el que se deben comparar los métodos de tratamiento alternativos.

Las series observacionales sugieren que los resultados a largo plazo después del trasplante son al menos igual de buenos y pueden ser superiores a los de la resección en algunos grupos (139,148–150):

La serie Iwatsuki S et al, de Pittsburgh incluyó 181 pacientes con HCC, de los cuales 105 se sometieron a TH y 76 fueron resecados(139). Durante los 37 a 53 meses de seguimiento, no surgieron diferencias significativas en la supervivencia entre el TH y los grupos de resección cuando se consideraron pacientes sin cirrosis. Sin embargo, cuando el HCC se asoció con cirrosis, las tasas de supervivencia después del TH fueron significativamente mejores que las de la resección.

En el estudio de Ringe et al(138), de una serie de 102 pacientes con HCC, sometieron a 50 a un TH y a 52 a una resección hepática potencialmente curativa. Observaron que las tasas de supervivencia a tres años y de recurrencia fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, el TH se asoció con resultados significativamente mejores entre los pacientes cirróticos (tasa de supervivencia a 3 años del 48%, frente a 23%) y los que tenían tumores de <3 cm (76% frente a 33%).

En el estudio de Otto G et al(150), observaron los resultados de la resección hepática y el TH en 120 pacientes cirróticos con HCC. Los grupos de pacientes fueron comparables con respecto a la enfermedad subyacente, la edad y el tamaño del tumor, aunque como se esperaba, los pacientes resecados fueron más a menudo paciente con un Child-Pugh clase A y B.

A pesar de la aparente ventaja para los candidatos a la resección, la tasa de supervivencia sin recurrencia favoreció significativamente al grupo trasplantado (46 frente a 27%) incluso entre los pacientes que tenían uno o dos tumores pequeños (<3 cm) (supervivencia libre de recurrencia a 3 años del 83%, frente al 18%, respectivamente).

También se sugirió un beneficio de supervivencia para el trasplante en un estudio realizado por Bismuth H et al(149), en el que se analizó a 533 pacientes (predominantemente cirróticos) con HCC que habían sido tratados mediante TH, Resección quirúrgica, Quimioembolización Transarterial (TACE), Inyección percutánea de etanol (PEI), y otro grupo sin tratamiento. El análisis se estratificó según el número de lesiones, el estadio de la enfermedad, los niveles séricos de Alfafetoproteína (AFP), la clase Child-Pugh la cirrosis viral versus la cirrosis alcohólica.

Se observó un beneficio de supervivencia en pacientes que se sometieron a TH en comparación con otros tratamientos: la supervivencia a 3 y 5 años fue del 72 y 68% para el TH, en comparación con 64 y 44% para la resección, 54 y 36% para la IPE, y 32 y 22% para TACE. El beneficio del trasplante fue principalmente evidente en pacientes con HCC unifocal <5 cm.

Una consideración importante es que los resultados de los estudios citados previamente no incluyen a pacientes que figuraban en la lista para trasplante pero que no lo debido a progresión

tumoral. Si fuera el caso de un análisis de intención de tratar, el TH para el HCC demostraría tasas de supervivencia más bajas.

Finalmente, a pesar del beneficio demostrado del trasplante, particularmente en pacientes cirróticos con tumores en estadio precoz, el grupo de pacientes con HCC que son candidatos para el TH y que realmente reciben un injerto es ínfimo(141). La mayoría de los pacientes con HCC (a menudo detectados en el marco de programas formales de vigilancia) son tratados en países asiáticos donde el TH no es una opción muy extendida, debido a creencias religiosas, la falta de programas de trasplante con donantes vivos y su costo prohibitivo(151,152). En la mayor parte de occidente, debido a mayor prevalencia del HCC en hígado cirrótico, sin pruebas de detección en estadio precoz, pocos pacientes son identificados como candidatos para el TH(49).

### **2.9.3 Asignación de Órganos de Donantes**

La escasez de hígados de donantes ha hecho necesario el desarrollo de un esquema de asignación, en el que se da prioridad a los órganos de donantes para los pacientes más gravemente enfermos. En los Estados Unidos, la asignación de hígados de donantes fallecidos tanto para adultos como para niños se basa en la puntuación del *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), un modelo estadístico basado en la supervivencia prevista en pacientes con cirrosis. Se asigna un puntaje más alto a los pacientes que se estima que tienen un peor pronóstico a corto plazo basado en los parámetros tradicionales MELD de bilirrubina sérica, creatinina sérica, *International Normalized Ratio* (INR).

En enero de 2016, el modelo de puntuación de la enfermedad hepática terminal (MELD) se refinó para tener en cuenta el nivel de sodio sérico, creando la puntuación MELD-Na(153), utilizando valores como la bilirrubina y creatinina séricas, el INR y el sodio, para predecir la supervivencia(69,146,154). Estos estudios demostraron de manera convincente que la mortalidad en lista de espera y la probabilidad de trasplante de hígado mejoró con la aplicación de la puntuación MELD-Na. Sin embargo, el impacto en la supervivencia posterior al trasplante es más complejo; el beneficio de supervivencia fue ligeramente inferior en la era MELD-Na, trasladándose a los pacientes con puntuaciones más altas.

Para los pacientes con HCC, los criterios tradicionales MELD son de utilidad limitada, porque éstos no fueron desarrollados para predecir el riesgo de muerte entre los pacientes con enfermedad hepática crónica que también tienen HCC.

A diferencia de los pacientes que sufren de enfermedad hepática colestásica o hepatitis viral sin HCC, muchos de éstos pacientes, tienen una disfunción hepática mínima hasta finales del proceso de la enfermedad. Además, en algunas partes de los Estados Unidos, el período de

espera para un TH puede ser de hasta 24 meses en casos extremos(2,155). Para los pacientes con HCC, la espera prolongada a menudo resulta en progresión tumoral (que puede terminar en la exclusión de la lista de espera para el TH), así como en la progresión de la enfermedad hepática subyacente.

Debido a esto, la UNOS desarrolló un sistema complementario para la priorización que proporcionaría a estos pacientes acceso a un trasplante antes de que su HCC avance más allá de los CM. Las puntuaciones de prioridad para los pacientes con HCC se basan en el tamaño y número del tumor. Se utiliza la modificación de la *American Liver Tumor Study Group* (ALTSG) del sistema de estadificación estándar de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)/*Union for International Cancer Control* (UICC) combinado.

Tabla 1: Modificación de la *American Liver Tumor Study Group* (ALTSG) del sistema de estadificación estándar de tumores, ganglios y metástasis (TNM)(1). En inglés.

Primary tumor	Description		
T1	Single tumor without vascular invasion		
T2	Single tumor with vascular invasion or multiple tumors, none > 5 cm		
T3a	Multiple tumors, any > 5 cm		
T3b	Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein		
T4	Tumors with direct invasion of adjacent organs or perforation of visceral peritoneum		
Stage grouping			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III A	T3a	N0	M0
Stage III B	T3b	N0	M0
Stage III C	T4	N0	M0
Stage IV A	Any T	N1	M0
Stage IV B	Any T	Any N	M1

Bajo la política actual de la UNOS para la asignación de hígados de donantes fallecidos, a los pacientes con HCC en estadio II de ALTSG (un único HCC entre 2 y 5 cm; o dos o tres lesiones, ninguna mayor de 3 cm) que son candidatos potenciales, al MELD se les asignan "puntos de excepción".

En octubre de 2015 se revisaron los criterios de la UNOS/*Organ Procurement and Transplantation Networks* (OPTN) relativos a los puntos de excepción para los pacientes con HCC, modificando la puntuación inicial, el valor máximo y el calendario de las puntuaciones de excepción asignadas a los candidatos al HCC(156).

Como lo hemos descrito en el apartado anterior, en enero de 2016, se calcula la puntuación MELD para incorporar sodio sérico para los candidatos con una puntuación MELD superior a 11(153,157). De esta manera, los pacientes con HCC dentro de los criterios de inclusión se registran con sus puntuaciones MELD calculadas, más una "puntuación de excepción" de 6 durante los primeros 3 meses y durante la primera prórroga de 3 meses (siempre que sigan cumpliendo los criterios). En el momento de la segunda prórroga (es decir, un retraso de seis meses), los candidatos recibirán una puntuación de 28, y posteriormente se concederán puntos adicionales por períodos más largos en la lista de espera, con un tope máximo posible de 34 puntos. El objetivo de esta revisión es crear una situación más equilibrada en cuanto al acceso y

la prioridad al trasplante entre los candidatos con puntos de excepción del HCC y los que no tienen HCC con prioridad de asignación basada en sus puntos MELD.

#### **2.9.4 Requisitos para la inclusión en la lista de espera y su gestión**

##### **Estados Unidos**

En los Estados Unidos, en un intento de asegurar que la evaluación preoperatoria sea lo más precisa posible, la UNOS proporciona un conjunto de requisitos específicos para incluir en la lista a los pacientes con HCC para TH(2).

El paciente debe someterse a una evaluación exhaustiva para evaluar el número y tamaño de los tumores, y para descartar la diseminación extrahepática y/o el compromiso macrovascular (es decir, el trombo tumoral en la vena porta o hepática). Esto puede lograrse mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (IRM) más una tomografía computarizada de tórax en etapas.

Para recibir puntos MELD prioritarios, el HCC debe ser cáncer en estadio T2 (tabla 2) con un nivel sérico de AFP menor a 1000 ng/mL(158). Aunque los pacientes con tumores más pequeños o más grandes o con niveles más altos de AFP pueden ser listados, sólo aquellos con ALTSG etapa II HCC (un solo HCC entre 2 y 5 cm; o dos o tres lesiones, ninguna mayor de 3 cm) y un AFP  $\leq$ 1000 ng/mL que son candidatos potenciales para el MELD se les asigna un puntaje de MELD de mayor prioridad. Cabe destacar que estos criterios MELD son aplicables a pacientes con HCC en el ámbito de la cirrosis.

La biopsia previa a la estadificación no es obligatoria. A partir de diciembre de 2012, existen criterios de imagen específicos para el diagnóstico y clasificación del HCC, así como especificaciones técnicas mínimas para la TC e RM dinámicas mejoradas por contraste del hígado que deben cumplirse(2). Los nódulos encontrados en las imágenes de hígados cirróticos deben ser clasificados de acuerdo con la clasificación OPTN como se muestra en la tabla 2. Los nódulos OPTN Clase 5 corresponden a un diagnóstico por imágenes de HCC.

Tabla 2. Clasificación de los nódulos encontrados en las imágenes de hígados cirróticos de acuerdo a la OPTN(2). En ingles.

Class and Description	Comment
<b>OPTN class 0</b>	
Incomplete or technically inadequate study	Repeat study required for adequate assessment; automatic priority MELD points cannot be assigned on basis of an imaging study categorized as OPTN class 0
<b>OPTN class 5</b>	
Meets radiologic criteria for HCC	May qualify for automatic exception, depending on stage*
Class 5A: $\geq 1$ cm and $< 2$ cm measured on late arterial or portal venous phase images	Increased contrast enhancement in late hepatic arterial phase AND washout during later phases of contrast enhancement AND peripheral rim enhancement (capsule or pseudocapsule).
Class 5A-g: same size as OPTN class 5A HCC	Increased contrast enhancement in late hepatic arterial phase AND growth by 50% or more documented on serial CT or MR images obtained $\leq 6$ months apart
Class 5B: maximum diameter $\geq 2$ cm and $\leq 5$ cm	Increased contrast enhancement in late hepatic arterial phase AND either washout during later contrast phases OR peripheral rim enhancement (capsule or pseudocapsule) OR growth by 50% or more documented on serial CT or MR images obtained $\leq 6$ months apart (OPTN class 5B-g)
Class 5T: prior regional treatment for HCC	Describes any residual lesion or perfusion defect at site of prior UNOS class 5 lesion
Class 5X: maximum diameter $\geq 5$ cm	Increased contrast enhancement in late hepatic arterial phase AND either washout during later contrast phases OR peripheral rim enhancement (capsule or pseudocapsule)

Los pacientes con nódulos de clase 5B y 5T son elegibles para la priorización automática con una puntuación MELD más alta que la puntuación calculada de otro modo, la denominada "puntuación de excepción", como se había comentado antes.

Un solo nódulo OPTN Clase 5A corresponde a la etapa T1 de HCC y no califica para puntos de fusión de prioridad automática. Sin embargo, las combinaciones de 2 ó 3 nódulos de clase 5A que cumplen con los criterios de la etapa T2 son elegibles para la prioridad automática. Se requiere documentación continua del tumor cada tres meses por medio de una tomografía computarizada o una resonancia magnética para asegurar la continuidad de la elegibilidad para el TH; no se requiere repetir la tomografía computarizada del tórax para mantener las puntuaciones de prioridad del HCC.

Tras la implementación de la política inicial de asignación de la UNOS en 2002, la evaluación temprana sugirió que los tiempos de espera para que los pacientes con HCC recibieran un órgano de donante fallecido disminuyeron significativamente, y que el número de pacientes que abandonaron la lista de espera debido a la progresión de la enfermedad también disminuyó (159). A pesar de esto, las tasas similares de supervivencia postrasplante para pacientes con HCC en las eras pre-MELD y pos-MELD sugieren la necesidad de modificaciones continuas al sistema. También se ha propuesto el trasplante de hígado de donante vivo (LDLT) como una solución parcial a este problema.

### Fuera de los Estados Unidos

A diferencia de los Estados Unidos, las prácticas son variables. Por ejemplo, la Sociedad de Trasplantes de Australia y Nueva Zelanda no utiliza los CMY, en su lugar, ha pasado a utilizar los criterios ampliados de la Universidad de California, San Francisco (UCSF) para trasplantes,

definidos como un solo tumor de hasta 6,5 cm, o tres tumores con un diámetro total del tumor de hasta 8 cm(160,161).

Las recomendaciones para el trasplante de hígado en el HCC, incluyendo la evaluación de los candidatos, los criterios para su inclusión en la lista, el manejo de los pacientes en la lista de espera para trasplantes y el manejo posterior al trasplante, están disponibles en la Conferencia Internacional de Consenso de 2010(140).

Las guías de práctica clínica del 2018 para el TH por HCC también están disponibles en la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL)(46).

### **2.9.5 Terapias locorregionales**

A pesar de la falta de datos de ensayos clínicos controlados, se indican las TLR para pacientes con HCC que están en LE estimada de al menos seis meses.

Generalmente se realiza una RF cuando el tumor tiene un tamaño de 3 cm o menos. La RF asistida por laparoscopia tiene la ventaja de mejorar la estadificación, ya que puede identificar a aquellos pacientes que de otra manera tendrían enfermedad extrahepática oculta.

Otros prefieren la quimioembolización o la radioembolización, particularmente si hay dos o tres lesiones, siempre y cuando la función hepática esté suficientemente preservada.

El papel de la resección hepática antes del trasplante sigue siendo incierto, y este enfoque requiere validación en estudios más amplios que utilicen análisis de intención de tratar antes de que se adopte ampliamente en la atención clínica.

El papel de las TLR antes del trasplante para los pacientes cuya enfermedad cumple con los CM y que se espera que tengan poco tiempo en la lista de espera es incierto, y sugerimos no utilizarla en este contexto(162).

Estas recomendaciones son consistentes con las de la Conferencia Internacional de Consenso de 2010 sobre trasplante de hígado para HCC, que concluyó que la TLR puede ser apropiada para pacientes con HCC UNOS T2 y un tiempo de espera probable de más de seis meses (140). La Guía de Práctica Clínica de la European Association of Surgery of the Liver (EASL)/*European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) también recomienda considerar las terapias locorregionales neoadyuvantes si la lista de espera es superior a seis meses(163).

Las directrices actualizadas de la *American Association for the study of the Liver Diseases* (AASLD) sugieren alguna forma de terapia de transición para los pacientes que figuran en la

lista de trasplante hepático dentro de los criterios de la T2 (Milán) (tabla 2) para disminuir la progresión de la enfermedad y la exclusión de la lista de espera, sin tener en cuenta el tiempo estimado en la misma(69).

La AASLD no recomienda una forma de terapia dirigida al hígado sobre otra con el propósito de establecer un puente hacia el trasplante de hígado. Se sugiere la observación con imágenes de seguimiento sobre cualquier TLR para los pacientes con cirrosis en espera de TH que desarrollan un HCC T1 (tabla 2).

La limitada disponibilidad de órganos de donantes ha dado el impulso para investigar el tratamiento mediante TLR y resección hepática para el HCC en estadios tempranos en pacientes cirróticos con el fin de prevenir la progresión tumoral, actuando como un "puente" hasta que se disponga de un órgano de donante adecuado. La razón para tal terapia es clara, ya que la tasa de "exclusión" debido a la progresión del tumor mientras se espera un órgano donado es de aproximadamente 10 a 20 %(164).

El tiempo de espera varía según la región de España(165) y, por lo tanto, la durabilidad de la respuesta a una TLR que se requiere para evitar la exclusión de la lista varía. Sin embargo, también puede haber beneficios oncológicos de dicha terapia más allá del puente para el trasplante en pacientes en lista de espera(166).

En estudios no controlados, los pacientes que tienen una respuesta tumoral local importante (respuesta patológica completa o necrosis tumoral (120,167) después de terapias locorregionales como TACE o RF) tienen un mejor resultado después del trasplante. Sin embargo, los beneficios de la terapia puente en pacientes que tienen poco tiempo en la lista de espera siguen siendo inciertos(166).

Las combinaciones de TLR no resectivas pueden ser igualmente eficaces. Por ejemplo, la radiofrecuencia y la ablación por microondas en combinación con la quimioembolización Transarterial inducen una necrosis histopatológica equivalente de la coagulación en pacientes con HCC que han pasado de un trasplante de hígado a otro (168)

Los estudios que comparan las tasas de abandono de pacientes tratados y no tratados han sido difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad de las poblaciones y a los diferentes criterios de tratamiento (169,170), y no hay ensayos controlados aleatorios disponibles. Esto deja algo de incertidumbre en cuanto a si alguna de estas maniobras realmente mejora el resultado. Sin embargo, muchos centros están siguiendo la estrategia de TACE, resección inicial, o ablación local con PEI, RFA, o SBRT como una terapia de puente para los pacientes que están en la lista de espera de trasplante.

### **Quimioembolización**

La experiencia con TACE se ha derivado principalmente de series de casos e informes retrospectivos (80,171). Aunque los resultados son algo inconsistentes, se ha observado un beneficio clínico sustancial en algunos informes sin un impacto perjudicial en la supervivencia postrasplante(88). Uno de los estudios más favorables, por ejemplo, se centró en 48 pacientes con una lesión menor de 5 cm o tres lesiones menores de 3 cm(172).

Después del tratamiento, ningún paciente fue retirado de la lista de trasplantes debido a la progresión del tumor. Además, los índices de supervivencia a cinco años después del TH fueron de hasta 93 %, a pesar de un tiempo medio de espera de 178 días.

En contraste, el beneficio de TACE ha sido cuestionado en otros informes(171). Una revisión sistemática de 2006 concluyó que no había pruebas suficientes de buena calidad para demostrar que TACE mejoró la supervivencia postrasplante, alteró las tasas de complicaciones postrasplante o afectó el abandono de la lista.

La TACE también se ha utilizado para reducir el estadio de los pacientes con HCC inicialmente más avanzado a donde califican para el trasplante de hígado ortotópico en virtud de los CM(129,173–176). Los resultados son bastante variables, probablemente debido en parte a las diferencias en los criterios de inclusión (177). Las tasas de reducción exitosa son más bajas en los estudios con criterios de elegibilidad más liberales. Como ejemplo, en un estudio, sólo el 24 % de los pacientes fueron exitosamente reducidos de tumores en estadio T3/4 a tumores dentro de los CM usando TACE (173), mientras que un índice de éxito del 90% es reportado por otros(176).

Aunque estos pacientes no recibirán automáticamente una prioridad más alta en la puntuación de la MELD (porque inicialmente no cumplían los criterios de Milán), los centros pueden solicitar a sus comités regionales puntos de excepción(147).

### **Radioembolización**

Aunque hay menos datos que con TACE, la radioembolización utilizando microesferas marcadas con itrio-90 ha demostrado limitar la progresión de la enfermedad, lo que puede dar a los pacientes más tiempo para esperar a un órgano donante (90). La radioembolización también se ha utilizado con éxito para reducir el estadio de los pacientes a los CM.

### **Radioterapia estereotáctica**

La SBRT permite la administración de altas dosis de radioterapia a los tumores en unas pocas sesiones de tratamiento, mientras que minimiza la exposición de los tejidos normales circundantes a la radiación. La SBRT proporciona una alternativa de tratamiento no invasivo

para las lesiones hepáticas malignas (incluido el HCC) cuando no se pueden aplicar las modalidades de tratamiento curativo establecidas. La experiencia con la SBRT como puente para el trasplante es limitada, pero alentadora(89,178,179).

### ***Resección inicial***

La resección inicial del tumor para pacientes seleccionados con tumores pequeños y función hepática adecuada, seguida de vigilancia estrecha y posterior (secundaria) TH, ha sido investigada en varios centros. La razón para tal enfoque es que la resección hepática, que puede realizarse sin demora, está asociada con una alta tasa de recurrencia; el TH, que tiene una mejor supervivencia a largo plazo(180), no está fácilmente disponible porque los injertos son escasos. Una tercera posibilidad es ofrecer primero la resección hepática y el trasplante de "De Rescate" para la recidiva del tumor o el deterioro de la función hepática.

La viabilidad de esta estrategia se mostró en una serie prospectiva de 473 pacientes con cirrosis Child-Pugh clase A que se sometieron a la resección de un HCC solitario  $\leq 5$  cm o de dos a tres tumores, todos  $\leq 3$  cm (106). Con una mediana de seguimiento de 48 meses, 67 pacientes recidivaron y 53 (79 %) fueron considerados elegibles para el TH de rescate.

En un segundo análisis retrospectivo de pacientes sometidos a TH primario comparado con la resección inicial seguida de TH por márgenes positivos, enfermedad recurrente o deterioro de la función hepática, no hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a la dificultad de la operación, el curso postoperatorio o la supervivencia global o libre de enfermedad(181).

Estos y otros datos sugieren que para los pacientes con una función hepática relativamente preservada, la resección inicial del tumor es una estrategia razonable ya que permite a la mayoría retener la opción de realizar el TH si posteriormente falla la resección o si la función hepática se deteriora(107,182–187). No parece haber un aumento de la morbilidad o una disminución de la supervivencia a largo plazo después de un TH posterior.

Por otro lado, la mayoría de los programas de trasplante hepático no han obtenido altas tasas de rescate(188–190), y no todos están de acuerdo con este enfoque, particularmente dada la alta variabilidad en los tiempos de espera para el TH. Las tasas reportadas de "recurrencia trasplantable" varían ampliamente del 25 al 80 % (189,191,192) Como ejemplo, una serie observacional de París trató de evaluar la estrategia de resección tumoral primaria seguida de TH de rescate para el HCC que surge en el contexto de la cirrosis (189). En comparación con el trasplante primario, el TH de rescate después de la resección inicial se asoció con una mayor mortalidad quirúrgica, un mayor riesgo de recurrencia y una peor supervivencia general a cinco años y libre de enfermedad. Además, sólo una cuarta parte de los pacientes con HCC recurrente eran trasplantables. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la resección inicial disminuye la

trasplantabilidad y reduce la posibilidad de supervivencia a largo plazo en cirróticos con HCC. Otro punto importante es que, en contraste con las estrategias de puente como la RFA o TACE, los pacientes no reciben puntos de excepción después de la resección hasta que el tumor recurre.

### ***IPE, RF y ablación por microondas***

La inyección percutánea de etanol (IPE), la ablación por radiofrecuencia (RF) y la ablación por microondas también se han estudiado como un "puente" hacia el trasplante en pacientes con HCC (118,119,180,181,193):

En un estudio realizado por Sapisochin G. et al(118), la seguridad de la IPE previa al trasplante se demostró en un estudio de 34 pacientes con HCC que estaban en lista de espera para el TH. Aunque el dolor y la fiebre autolimitada fueron frecuentes, las complicaciones clínicamente significativas fueron poco frecuentes, y no hubo pruebas de siembra tumoral del tracto de la aguja o mortalidad relacionada con el procedimiento.

El otro estudio realizado por Rahman et al(119), incluyó a 40 pacientes que se habían sometido a IPE, RF o ambas antes de TH. La RF proporcionó una tasa más alta de necrosis completa en los explantes que la IPE, particularmente si los nódulos eran menores de 3 cm. No hubo casos de recidiva tumoral en la pared abdominal en los pacientes tratados con cualquiera de los dos métodos.

Este hallazgo fue reforzado por un estudio más grande de 52 pacientes, realizado por Poon R. et al(193), en el que se sometió a los pacientes a la RF como una estrategia transitoria antes del TH. Después de un promedio de 13 meses en la lista de espera, sólo 3 de 52 pacientes (5.8 %) habían sido excluidos de la lista de espera debido a la progresión del tumor. Cuarenta y un pacientes fueron trasplantados, y las tasas de supervivencia a 1 y 3 años fueron de 85 y 76% respectivamente. Ningún paciente desarrolló una recurrencia de su HCC.

La ablación por microondas también se ha aplicado con éxito como maniobra de puente antes del trasplante, aunque se dispone de menos datos que con la RF o la PEI (122,168). Puede realizarse por vía percutánea o laparoscópica. La ablación térmica asistida por laparoscopia tiene la ventaja de mejorar la estadificación demostrando pequeños focos extrahepáticos de enfermedad no visibles en la radiología debido a problemas de resolución y puede permitir procedimientos más seguros cerca del diafragma y las estructuras viscerales.

Lamentablemente, el optimismo que sugieren estos resultados no es compartido universalmente. Una revisión retrospectiva de la Universidad de Pennsylvania realizada por Majno P. et al (194), que evaluó la utilidad de la terapia previa al trasplante (RF o TACE) en la era actual del MELD comparó 31 pacientes tratados con 33 controles no tratados. Sólo la mitad de los pacientes que

tenían un tumor persistentemente viable en el explante fueron identificados por una RMN postratamiento. Aunque los pacientes no tratados esperaron más tiempo por un órgano donante (119 frente a 54 días), después de 36 meses de seguimiento, no hubo diferencias significativas entre los grupos tratados y no tratados en cuanto a la supervivencia general (84 frente a 91%), la supervivencia libre de enfermedad (74 frente a 85%), la reincidencia del cáncer (23 frente a 12%) o la mortalidad por recurrencia del cáncer (57 frente a 25%). Los autores concluyeron que no hubo pruebas de mejores resultados de la terapia de puente neoadyuvante.

Debido a la naturaleza retrospectiva de esta serie, es posible que hubiera diferencias iniciales entre los grupos que pudieran haber oscurecido cualquier beneficio de la terapia de puente.

## 2.10 Factores pronósticos

### 2.10.1 Variables relacionadas con el tumor

Las relacionadas con el tumor se han asociado con el pronóstico después del TH para el HCC (110,139,150,185,195–199). Los factores pronósticos más importantes en varios estudios incluyen el número, tamaño y ubicación del tumor (especialmente la distribución bilobar), estadio de la enfermedad de acuerdo con los criterios de estadificación del tumor del *American Liver Tumor Study Group*, ALTSG), nódulo, metástasis (TNM) (tabla 2), grado histológico de diferenciación(196), presencia de invasión macrovascular y microvascular (200), nivel absoluto de AFP en el suero(158,200–202), y diseminación extrahepática. La asociación más consistente es con el tamaño del tumor.

Los investigadores de la Universidad de California, San Francisco (UCSF) desarrollaron un sistema de puntuación pronóstico llamado *Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant* (RETREAT) utilizando datos de 721 pacientes que cumplieron con los CM que 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 con los CM y que fueron trasplantados en un cuarto centro académico durante el mismo período de tiempo(200).

Tres variables se asociaron de forma independiente con la recurrencia de la enfermedad (invasión microvascular, nivel de AFP sérico en el momento del trasplante y la suma de los diámetros mayores de tumores viables en el explante y el número de los mismos), y se utilizaron para construir un sistema de puntuación para predecir el riesgo de recurrencia a uno y cinco años. La puntuación RETREAT se creó utilizando estas tres variables, con puntuaciones que oscilaban entre 0 y 5 o más, que eran altamente predictivas de la recurrencia del HCC. RETREAT fue capaz de estratificar el riesgo de recurrencia del trasplante de hígado después de cinco años, que oscila entre menos del 3 % con una puntuación de 0 a más del 75 % con una

puntuación de 5 o más(200). Aunque prometedor, este modelo requiere una validación independiente.

Considerando la fuerza y consistencia de estas asociaciones, los candidatos óptimos para el TH parecen ser aquellos con las características que forman el criterio de Milán, descritos anteriormente. Cuando estos criterios se aplican estrictamente, se logran excelentes tasas generales de supervivencia actuarial de tres a cuatro años (aproximadamente 75 a 85 %), y aproximadamente 83 a 92% de los pacientes están libres de recidiva(177).

Una advertencia importante es que estos excelentes resultados se lograron en una época en la que la disponibilidad de órganos de donantes era rápida. La escasez de donantes ha impuesto un retraso antes del trasplante, y durante este tiempo, el tumor puede progresar y hacer que los pacientes ya no sean candidatos adecuados para el trasplante. La mayoría de estos resultados se han basado en el análisis de pacientes que realmente recibieron un trasplante y no incluyeron a todos los pacientes con HCC que eran elegibles para el trasplante pero que no fueron trasplantados porque su tumor progresó más allá de los criterios de elegibilidad para el trasplante antes de que un órgano donante estuviera disponible. Por lo tanto, el logro de resultados tan prometedores depende de un corto tiempo de espera entre el diagnóstico y la realización real del trasplante.

Otro criterio posterior basado en los niveles séricos de proteína inducida por la ausencia de vitamina K-II (PIVKA-II, des-gamma carboxyprothrombin) y AFP fue introducida por un grupo diferente para predecir la recurrencia del tumor después de un trasplante de hígado de donante vivo para HCC, tanto dentro como fuera de los CM(53). La puntuación del MoRAL se definió como 11 veces la raíz cuadrada de PIVKA-II (en unidades mili-Anson[mAU]/mL) más 2 veces la raíz cuadrada de la AFP sérica (en ng/mL). La mayoría de los laboratorios de los Estados Unidos miden la carboxihemoglobina des-gamma en ng/mL; la conversión es de 1 ng = 52,6 mAU de carboxihemoglobina des-gamma purificada. En ambos grupos, una puntuación MoRAL baja ( $\leq 314.8$ ) se asoció con una supervivencia general y libre de recurrencia significativamente más prolongada. La puntuación del MoRAL pareció superar la puntuación RETREAT en ambas cohortes.

### **2.10.2 Enfermedad hepática subyacente**

La etiología de la enfermedad hepática subyacente puede resultar ser un criterio de selección para el TH. Los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) requieren TH para el HCC con más frecuencia que los que tienen HCC e infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). Los pacientes con HCC en el contexto del VHB tienen más probabilidades de ser candidatos para la resección en función de la función hepática y las características individuales del tumor(203).

Debido a que los pacientes con VHC tienden a tener tumores más avanzados en el momento de la presentación y una peor enfermedad hepática subyacente, tienen tasas de recurrencia más altas y tiempos de supervivencia más cortos después de la resección o TH que los pacientes con HCC que son positivos al VHB o que tienen cirrosis alcohólica como factor de riesgo subyacente(15,25,204).

El estudio original de Mazzaferro que estableció los CM se limitó esencialmente a los pacientes con VHC. El hecho de que el VHC sea un predictor independiente de una supervivencia deficiente ha llevado a reconsiderar la posible "naturaleza restrictiva" de los CM para los pacientes sin VHC.

Este tema fue abordado en una revisión retrospectiva de 71 pacientes trasplantados para HCC, que fueron divididos en aquellos con y sin VHC, así como aquellos dentro y fuera de los CM(205) supervivencia de los pacientes con HCC que fueron negativos al VHC pero fuera de los CM no fue estadísticamente diferente de la de los pacientes que estaban dentro de los CM. Este estudio tuvo las limitaciones de una muestra relativamente pequeña, además de ser retrospectivo.

Tras la introducción de los antivirales de acción directa (AAD), se ha informado de una disminución de la incidencia de enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C (VHC) como indicación del TH.

Se estima que 221.000 personas están infectadas con la hepatitis C (VHC) en el Reino Unido(206) . El VHC se ha notificado como la indicación más común para el trasplante de hígado en los Estados Unidos (EE.UU.) y en Europa occidental(7) . El tratamiento del VHC ha evolucionado rápidamente con la aprobación secuencial de múltiples AAD altamente eficaces en los últimos cuatro años (207). El programa de acceso temprano al tratamiento con AAD comenzó en el Reino Unido en 2014, y se ha informado de que el 9% de los pacientes con el VHC en el Reino Unido ya han sido tratados.(207,208) Los datos del Reino Unido en esta cohorte han mostrado una mejora en la puntuación de la MELD y una reducción de los episodios de descompensación(207). Publicaciones recientes que revisan la base de datos de la lista de espera de trasplantes de hígado de los Estados Unidos han informado de una disminución de la incidencia de la enfermedad hepática relacionada con el VHC como indicación para el trasplante de hígado hasta el punto de que ya no es la más común.(7,208).

En un estudio reciente de Vaziri et al(209),se ha evaluado el impacto de los AAD en las indicaciones de TH electivo en el Reino Unido entre 2006 y 2017y los resultados en lista de espera para los pacientes con VHC encontrando que la proporción de pacientes en lista de espera registrados con cirrosis relacionada con el VHC se redujo después de la introducción de

la AAD de 10,5% en 2013 a 4,7% en 2016 ( $P < 0,001$ ). La enfermedad hepática relacionada con el alcohol fue la principal indicación de trasplante de hígado, seguida del cáncer de hígado (26,1% y 18,4% en 2016, respectivamente). La proporción de registros de HCC asociado al VHC se redujo del 46,4% en 2013 al 33,7% en 2016 ( $P = 0,002$ ).

Para los pacientes con cirrosis por infección por VHC, el trasplante, la baja en la lista debido a la mejora o el deterioro y la espera de un injerto al año fueron similares. Para los pacientes con HCC relacionado con el VHC, la proporción de muertes al año se redujo significativamente de 2,9% a 0,0% ( $P = 0,04$ ). Estos datos demuestran una asociación entre la AAD y la reducción de las tasas de inclusión en la lista para la cirrosis relacionada con el VHC y el HCC, pero no hay cambios significativos en los resultados de la lista de espera, salvo la reducción de la mortalidad en el grupo de HCC.

### **2.10.3 Grado y tipo de inmunosupresión**

Debido a que la inmunosupresión para reducir el riesgo de rechazo del injerto está asociada con un mayor riesgo de re-crecimiento del tumor, se han realizado esfuerzos para reducir las dosis a un mínimo efectivo(210). El éxito de este enfoque fue sugerido en una revisión retrospectiva de 70 pacientes consecutivos sometidos a TH por HCC que recibieron inmunosupresión basada en ciclosporina A (CSA)(211). Los niveles séricos de CSA fueron significativamente más altos en los que recidivaron en comparación con los que permanecieron libres de tumor (278 versus 170 ng/mL, respectivamente). El análisis de la curva del operador del receptor identificó un valor de corte de CSA sérica óptimo de 190 ng/mL; los pacientes con niveles de exposición más altos tuvieron una probabilidad de recurrencia de 33% (7 de 21) en comparación con ninguno de los 49 pacientes con niveles más bajos.

Se debe hacer todo lo posible para reducir las dosis de inmunosupresores a un mínimo efectivo.

#### Beneficio del sirolimus

Un agente inmunosupresor con perspectivas intrigantes en pacientes trasplantados de HCC es el sirolimus, un inhibidor de la diana mamífera de rapamicina (inhibidor mTOR). Tanto estudios in vitro como in vivo sugieren que este agente tiene propiedades antiproliferativas contra el HCC, que puede estar, al menos en parte, mediado por interferencia con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)(212–214).

Varios estudios retrospectivos y de casos y controles realizados por una sola institución informaron de una reducción de la recidiva del tumor en pacientes con HCC tratados con sirolimus en comparación con los tratados con otros tipos de agentes inmunosupresores(215–217).

Varios informes retrospectivos de cohortes y casos y controles retrospectivos de una sola institución sugieren un menor riesgo de recurrencia del tumor después del trasplante en pacientes con HCC con el uso de sirolimus en comparación con otros tipos de agentes inmunosupresores (como los inhibidores de Calcineurina Tacrolimus y CSA)(212–214). Sin embargo, estos informes están limitados por el tamaño pequeño y la incertidumbre en cuanto a si los beneficios observados se debieron a un efecto antitumoral específico o a un impacto sobre el trasplante hepático en general.

Para abordar el último problema, los investigadores analizaron una serie de 2491 receptores adultos de TH para HCC y 12,167 que fueron trasplantados para diagnósticos sin HCC(215). Todos los pacientes permanecieron en un protocolo de inmunosupresión de mantenimiento estable durante al menos seis meses. En el análisis multivariado, el uso de sirolimus se asoció con un beneficio de supervivencia posterior al trasplante que fue específico para los pacientes trasplantados de HCC (cociente de riesgos [CR] por muerte 0,53; IC del 95%: 0,31 a 0,92). En comparación, hubo una tendencia hacia tasas más bajas de supervivencia con el uso de sirolimus en pacientes trasplantados para otros diagnósticos.

Un metaanálisis de las pruebas disponibles, incluida la serie basada en el registro descrita anteriormente, concluyó que en comparación con un régimen libre de sirolimus, el uso de un régimen basado en el sirolimus redujo significativamente la recidiva general del tumor (odds ratio[OR] 0,30; IC del 95%: 0,16 a 0,55) y la mortalidad relacionada con la recidiva (OR 0,29; IC del 95%: 0,12 a 0,70)(214).

Aunque estos datos son alentadores, se derivan enteramente de estudios retrospectivos, y los resultados podrían estar influenciados por desequilibrios en las variables de confusión. Se necesitan más datos (en particular, ensayos controlados aleatorios) sobre el éxito a largo plazo de la inmunosupresión basada en el sirolimus y sus efectos secundarios antes de poder concluir que el sirolimus es el inmunosupresor más apropiado para los pacientes que se someten a TH para HCC. Dicho juicio está en curso(218). Nuestras recomendaciones son consistentes con las de la Conferencia Internacional de Consenso de 2010 sobre el trasplante de hígado para el HCC, que concluyó que no se podía hacer ninguna recomendación sobre el uso de inhibidores mTOR únicamente para reducir el riesgo de recurrencia del HCC fuera de un ensayo clínico(140).

Por ello, se ha realizado un estudio multicéntrico para valorar si el sirolimus mejora los resultados en los candidatos a TH por HCC, en el que no han observado mejora en la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) a largo plazo más allá de 5 años. Sin embargo, un beneficio de la SLE y la SG fue notoria en los primeros 3 a 5 años, especialmente en los pacientes de bajo riesgo (que cumplen los CM)(219).

### Everolimus

es una forma semisintética de sirolimus que está aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para la inmunosupresión después del TH en otros entornos (aunque no en los primeros 30 días después del trasplante debido a un mayor riesgo de trombosis de la arteria hepática). Aunque es probable que Everolimus tenga efectos similares al sirolimus, no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con HCC.

*En resumen*, dadas las preocupaciones sobre la eficacia, así como la posibilidad de recurrencia temprana del VHC, la Reunión Internacional de Consenso del 2010 sobre el TH para el HCC, concluyó que la evidencia actual no justifica el uso rutinario de la terapia antitumoral adyuvante después del trasplante de hígado para el HCC fuera de un ensayo clínico controlado(140).

## **2.11 Donantes de criterios expandidos en el TH por HCC**

El indudable y creciente éxito del TH como tratamiento para la enfermedad hepática terminal ha ocasionado un aumento del tiempo en la lista de espera, obligando a la búsqueda de alternativas para ampliar los criterios para obtención de injertos, incluyendo órganos de donantes de edad avanzada(220). El uso de donantes de edad avanzada varía entre los registros de trasplantes. En los Estados Unidos, menos del 15% de los donantes de trasplantes de hígado son mayores de 65 años, mientras que el registro europeo de trasplantes informó de que hasta diciembre de 2013, el 30% de los donantes tenían más de 60 años de edad (221). En España, el aumento de la edad de los donantes ha sido aún mayor y en la actualidad más del 50% de los donantes de órganos tienen más de 60 años y casi el 10% son mayores de 80 años(222).

La modernización de los vehículos de motor, las mejores condiciones de las carreteras y la introducción de una nueva ley de seguridad vial en 2005, han permitido una importante reducción del número de accidentes de tráfico y la consiguiente disminución del número de donantes jóvenes en estado de muerte cerebral causada por un traumatismo craneoencefálico. En la década de los 90, el número de donantes en estado de muerte cerebral por traumatismo craneoencefálico era superior a 300 al año, pero en los últimos 3 años este número apenas ha llegado a cien (menos del 5% del total de donantes). Sin embargo, el número de trasplantes de órganos sólidos en España se ha mantenido en los últimos años, con unas tasas de donación de 43,4 donantes por millón de habitantes, una de las más altas del mundo (222). Esta alta tasa de TH ha sido posible gracias al uso de injertos provenientes de otros tipos de donantes, como los donantes de edad avanzada (223–228) y más recientemente, los donantes en asistolia.

La introducción de políticas que restringen el uso de injertos procedentes de ancianos podría dar lugar a un uso limitado de injertos potencialmente útiles para el trasplante.

El hígado podría considerarse un órgano privilegiado que está relativamente bien protegido de los cambios degenerativos asociados con la vejez en comparación con otros órganos como el corazón, los pulmones y los riñones(229). A nivel ultraestructural y funcional, hay algunos cambios en el hígado debido al envejecimiento. Los cambios macroscópicos y microscópicos son bien conocidos en los hígados más longevos y está claro que hasta el final de la vida de un individuo, su hígado puede mantener adecuadamente sus funciones metabólicas y secretoras, así como su capacidad regenerativa (230).

## **2.12 Trasplante Hepático con injertos procedentes de donantes vivos**

El trasplante de hígado de donante vivo (LDLT, por sus siglas en inglés) brinda la oportunidad de evitar el período de espera prolongado para un órgano de donante fallecido. Esto puede ser un beneficio significativo en pacientes por HCC ya que el crecimiento del tumor durante el período de espera puede empeorar el pronóstico(151,152,231). En la actualidad, aproximadamente el 5 % de todos los trasplantes de hígado realizados en los Estados Unidos son LDLT.

Varias series retrospectivas informan resultados favorables, aunque la mayoría sólo tiene un seguimiento a corto plazo(232). En una de las series con el seguimiento más largo, los resultados entre 36 pacientes sometidos a LDLT se compararon con los de 147 pacientes sometidos a trasplante de hígado de donante fallecido (DDLT) para HCC. La tasa de abandono para los pacientes que figuraban en la lista de LDLT fue de 0 frente a 18 % de los que figuraban en la lista de DDLT, y el tiempo de espera para el trasplante fue significativamente menor (2.6 frente a 7.9 meses). Con una mediana de seguimiento de 58 meses para el grupo de LDLT y 50 meses para el grupo de DDLT, la tasa de recurrencia a cinco años en ambos brazos fue similar (12 frente a 14 %), al igual que la supervivencia general (73 frente a 71 %).

No está claro si existe una clara ventaja de supervivencia para el LDLT sobre el DDLT, como se ilustra en los siguientes estudios:

La supervivencia mejora en una estrategia que utiliza pacientes con LDLT se observó en un modelo de Markov utilizando una cohorte hipotética de pacientes. Las tasas de supervivencia de los pacientes que se sometieron a LDLT versus DDLT fueron de 86 frente a 71 % al año, y de 68 frente a 42 % a los cinco años, respectivamente(233).

Parte de este aparente mejor resultado podría haberse debido, al menos en parte, a un tiempo de espera medio más corto para el trasplante (83 frente a 414 días en una serie que compara 36 pacientes sometidos a LDLT frente a 50 trasplantados con un donante cadavérico durante el mismo período de tiempo en el Hospital Mount Sinaí de Nueva York.

Aun así, otros no han mostrado mejores resultados para el LDLT en comparación con los que se someten al DDLT, a pesar de un tiempo de espera promedio más corto para el trasplante con LDLT (107 frente a 404 días con DDLT)(234).

Además, un meta-análisis de siete estudios comparativos de LDLT y DDLT no encontró diferencias significativas en las tasas de supervivencia a uno, tres y cinco años(235).

Además de reducir la probabilidad de abandono de la lista de espera y acortar el tiempo para el trasplante, una estrategia agresiva de LDLT tiene el potencial de proporcionar acceso al trasplante de hígado a pacientes que de otra manera no serían elegibles para un DDLT porque no cumplen con los criterios de prioridad de la Red Unida para la Compartición de Órganos (United Network for Organ Sharing, UNOS) (es decir, un tumor solitario de un cm o dos o tres tumores, todos ellos de  $\leq 3$  cm)[133].

Por muy persuasivo que pueda parecer este argumento, esta estrategia ha sido criticada por las siguientes razones:

El riesgo para el donante. Las cuestiones éticas relacionadas con el LDLT siguen siendo objeto de acalorados debates. (Ver "Trasplante de hígado de donante vivo".)

La posibilidad de que un candidato a trasplante que antes no era elegible pueda competir posteriormente por un injerto de donante fallecido si el hígado de donante vivo falla. Este paciente pasaría ahora a la parte superior (estado UNOS 1) de la lista de donantes fallecidos, privando así a otros pacientes de la lista de espera de recibir un órgano. (Ver "Trasplante de hígado en adultos": Selección de pacientes y evaluación previa al trasplante".)

Los beneficios esperados de LDLT pueden no siempre ser realizados. Por ejemplo, debido a que la LDLT puede limitar el tiempo de espera de un órgano, debe disminuir la progresión de la enfermedad para que la tasa de recurrencia sea menor después del trasplante que en el caso de los receptores que esperan por un órgano de un donante fallecido.

En al menos algunos datos sugieren que la tasa de recurrencia puede ser mayor después de la LDLT(236). Por ejemplo, los datos sobre 58 LDLT y 34 DDLT del Estudio de cohorte de trasplante de hígado de donante vivo multicéntrico de adulto a adulto señalaron una tasa más alta de recurrencia de HCC después de LDLT (29 frente a 0 %), a pesar de un tiempo significativamente más corto para el trasplante (160 frente a 469 días)(237). Algunos han postulado que las tasas de recurrencia más altas después del LDLT que después del DDLT pueden reflejar el hecho de que los tiempos de espera más largos para un órgano donante fallecido permiten la deserción de aquellos pacientes que están destinados a tener una

recurrencia temprana basada en la biología de la enfermedad y, por lo tanto, tasas de recurrencia más bajas después del DDLT(238–240).

Otros estudios de poblaciones grandes (aunque no completamente homogéneas) sugieren que aunque las tasas de recurrencia a cinco años fueron similares entre los grupos de LDLT y DDLT, la supervivencia general fue significativamente mejor con LDLT(241).

Estos estudios y las cuestiones que plantean ponen de relieve la necesidad de un análisis directo prospectivo de la recurrencia de la enfermedad, la supervivencia a largo plazo y las tasas de abandono en cohortes comparables de pacientes con HCC sometidos a DDLT o LDLT. En la actualidad, si se identifica un donante adecuado y dispuesto, el LDLT es una alternativa razonable a esperar de 6 a 12 meses para un injerto de donante fallecido en pacientes con HCC que por lo demás son elegibles para el TH(140). Incluso si los resultados posteriores al trasplante son similares con cualquiera de los dos enfoques, se puede esperar que la LDLT mejore la supervivencia, ya que elimina las muertes mientras se espera la llegada del TH.

Esta recomendación es consistente con las directrices de la Conferencia Internacional de Consenso de 2010 sobre trasplante de hígado para HCC, que concluyó que la LDLT es aceptable para los pacientes con HCC que tienen una supervivencia esperada de cinco años similar a la de los pacientes que reciben un hígado de donante fallecido, pero que la LDLT debe restringirse a los centros de excelencia en cirugía hepática y trasplante de hígado para minimizar el riesgo de los donantes y maximizar el resultado de los receptores[6].

### **2.13 Vigilancia Postrasplante**

Después del trasplante de hígado para el HCC, los pacientes están en riesgo de recurrencia de la enfermedad. No existe consenso sobre el enfoque óptimo para la vigilancia posterior al tratamiento.

Las pautas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren lo siguiente después del trasplante de hígado(135):

- Estudio de imagen cada tres a seis meses durante dos años, luego anualmente
- Niveles de AFP en suero, si inicialmente está elevada, cada tres meses durante dos años y luego cada seis meses.

Las pautas para el manejo postrasplante de una Conferencia Internacional de Consenso 2010 incluyen tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) mejoradas con contraste y mediciones de AFP cada 6 a 12 meses(140).

Algunos han sugerido que la estrategia de vigilancia postratamiento se adapte de acuerdo con el riesgo individual de recurrencia postrasplante(200). Sin embargo, en nuestra opinión, los datos

actuales derivados de un análisis retrospectivo son insuficientes para hacer esta recomendación, y esperamos datos prospectivos que confirmen el poder pronóstico de la Estimación del Riesgo de Recurrencia de Tumores Después del Trasplante (RETREAT) y el *Model Of Recurrence After Liver transplant* (53,55)(MoRAL) y que evalúen su aplicación a la vigilancia postratamiento.



### **3. PACIENTES Y METODOS**

### **3.1. PACIENTES Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio se ha realizado en la Unidad de Trasplantes del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA), Murcia, España.

La población de este estudio incluye a los pacientes trasplantados hepáticos (TH) desde enero del 2011 hasta noviembre de 2017. En este período se han realizado 367 trasplantes hepáticos ortotópicos. De ellos, 100 pacientes (33,6%) han sido de trasplante fue el diagnóstico de un Hepatocarcinoma.

#### **3.1.1 Criterios de inclusión**

- a. Pacientes sometidos a TH con cirrosis hepática y diagnóstico preoperatorio radiológico de HCC, confirmado posteriormente en la pieza de hepatectomía, incluyendo casos de necrosis tumoral total tras TLR durante el periodo en lista de espera para trasplante.
- b. Pacientes sometidos a TH con cirrosis hepática y diagnóstico preoperatorio radiológico de HCC, con diagnóstico patológico de Hepatocolangiocarcinoma confirmado en la pieza de hepatectomía.
- c. Pacientes sometidos a TH con cirrosis hepática sin diagnóstico preoperatorio de HCC, en los que se ha confirmado su presencia posteriormente en la pieza de hepatectomía (HCC incidental).

#### **3.1.2 Criterios de exclusión**

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

Aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos, obtuvimos una muestra de estudio de 100 pacientes trasplantados por cirrosis hepática con HCC en el explante, repartidos en dos grupos:

- Grupo de pacientes que cumplían los CM
- Grupo que excedía dichos criterios

### **3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

La presente tesis doctoral se ha diseñado como un estudio analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo de cohortes, basado en cien casos consecutivos de pacientes trasplantados hepáticos con diagnóstico de HCC, separándolos entre los que cumplieron los CM y los que los sobrepasaron según el último estudio radiológico pretrasplante.

Al momento del cierre de la recogida de datos, el 1 de marzo del 2020, la media de seguimiento fue de 35,1 meses de seguimiento y el seguimiento mínimo fue de 28 meses desde el último trasplantado hasta el cierre del análisis.

### **3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES:**

Los criterios generales para aceptar un donante incluyeron la presencia de enzimas hepáticas normales, esteatosis hepática ausente o por debajo de un 30% en la ecografía hepática y donantes estables hemodinámicamente. Durante la fase de obtención del injerto se tomaron biopsias hepáticas a criterio del cirujano y de rutina cuando el donante era mayor de 80 años. Se desestimaron para trasplante a aquellos donantes con esteatosis >30%, fibrosis en puentes y/o hepatitis.

### **3.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES HEPÁTICOS**

Tras valoración por el Comité de Trasplante y la firma de un Consentimiento Informado, los pacientes fueron incluidos en LE. Independientemente al cumplimiento de los CM (tumor único menor o igual a 5 cms o no más de 3 nódulos, no superando el mayor los 3 centímetros), a la mayoría de los pacientes se les realizó una TLR con la finalidad de infraestadificar el tumor si sobrepasaba dichos criterios o a fin de controlarlo si no lo hacían, especialmente si la previsión del tiempo en LE fuera más de 6 meses, con el objetivo de que en el momento del trasplante los cumplan. Durante el periodo en Lista de Espera (LE) para el TH, se realizaron controles con TAC multicorte con contraste cada 2 meses desde la fecha de inclusión en lista de espera.

### **3.5 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PRETRASPLANTE**

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

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

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

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

En la mayoría de pacientes, la determinación de AFP se realizó en el momento del diagnóstico y se repitió periódicamente y antes del TH.

En general, los pacientes con indicación de trasplante fueron revisados por un comité multidisciplinar, integrado por cirujanos, hepatólogos, radiólogos, anestesiólogos, enfermeras y trabajadores sociales, para decidir su inclusión en lista de espera y decidir la indicación de tratamiento radiológico locorregional pretrasplante y, en dicho caso, el más adecuado para cada paciente.

Las pruebas radiológicas realizadas en otros centros hospitalarios distintos al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca también fueron revisadas por los radiólogos integrantes del equipo y, por tanto, con especial dedicación a esta patología.

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

En la Unidad de Trasplante Hepático del HUVA se emplea actualmente la fecha de inclusión en lista de espera para TH, aunque también se tiene en consideración el MELD del paciente.

### **3.5.1 Indicación de terapias locorregionales pretrasplante**

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

En líneas generales, se tratan los pacientes que, cumpliendo los CM, se prevé una permanencia en lista de espera de TH mayor de 6 meses, con la finalidad de evitar su progresión mientras permanecen en lista (*drop-out*), y en aquellos HCC inicialmente excedidos en los que se pretende disminuir su estadio para poder establecer la indicación de trasplante (*Downstaging*).

### **3.5.2 Protocolo y tipos de terapias**

Los pacientes con HCC que tienen indicación de tratamiento pretrasplante ingresan en el hospital el día previo a la realización del procedimiento para extracción de analítica sanguínea con control del estado de coagulación y del nivel de plaquetas, junto con realización de pruebas cruzadas de sangre en caso de precisar transfusión. El procedimiento se realiza por el radiólogo en la sala de radiología intervencionista, con sedación monitorizada por el anestesiólogo. Tras la realización de la TLR, el paciente pasa a una sala de reanimación postquirúrgica donde es controlado por el anestesiólogo y, posteriormente a la sala de hospitalización. El paciente es

dado de alta en las siguientes 24-48h tras comprobar mediante analítica sanguínea la estabilidad de parámetros de coagulación, plaquetas, función hepática y hemoglobina, y tras descartar complicaciones derivadas del acceso arterial percutáneo. Además, al paciente se le cita en consultas externas de Cirugía Hepatobiliopancreática o de Hepatología con nuevo control analítico y radiológico mediante TC/RM, al mes del procedimiento, si el tratamiento ha sido completo, o bien se le cita para repetir el procedimiento por el radiólogo intervencionista en caso de que la terapia haya sido incompleta.

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

a. Inyección percutánea de alcohol (IPE)

Se indicó sola o combinada en tumores únicos < 4 cm de localización subcapsular o adyacente a órganos vecinos, evitando los riesgos que otros procedimientos de ablación conllevan en lesiones de estas características. La IPE produce necrosis coagulativa al inducir deshidratación celular, desnaturalización proteica y oclusión química de vasos de pequeño tamaño. Esta técnica se monitoriza de forma continua con ecografía. Tras la localización ecográfica de la lesión se accede a ella mediante punción percutánea con aguja tipo Chiva® de 20-21 Gauges, posicionando su extremo distal en el centro de la lesión a tratar. Tras el inicio de la inyección del alcohol absoluto en el interior de la lesión, la señal ecográfica pasa a ser difusamente ecogénica. La cantidad máxima de alcohol inyectable es de 10 cc. Según el tamaño y las características intrínsecas de la lesión a tratar la cantidad de alcohol admitida por inyección varía. Lo habitual es realizar tres o cuatro inyecciones por lesión separadas entre sí 24 horas

b. Radiofrecuencia (RF)

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

c. Quimioembolización Transarterial (TACE)

Se indica en pacientes con estadio BCLC intermedio (estadio B), tumores únicos por encima de los 3 cm de diámetro y en aquellos pacientes con afectación multinodular. También se realizó TACE en tumores < 3 cm en los que existiesen contraindicaciones para el tratamiento percutáneo. Se escogió un tratamiento combinado TACE-RF en 7 pacientes, que normalmente se indica a tumores únicos de un tamaño comprendido entre los 3 y 5 cm. La técnica consistió en la infusión endovascular de una mezcla de quimioterápico y agentes embolizantes, para obtener concentraciones intratumorales mayores comparativamente a la QT intravenosa, con el objetivo de provocar infarto y necrosis asociada. La oclusión arterial promueve la retención del quimioterápico en el interior del tumor y la isquemia. Se consigue un efecto terapéutico sumatorio entre el efecto citostático del quimioterápico y el efecto citolítico de la isquemia.

- *TACE convencional*: inyección intraarterial de doxorrubicina o el cisplatino junto con Lipiodol® (aceite con yodo), seguido de embolización del vaso o vasos nutricios tumorales con espongotán o con partículas de polivinil alcohol (tamaños entre 100-300 micras). Este tipo de TACE se utilizó en nuestro centro hasta el año 2008. Ha quedado demostrado que la unión del quimioterápico con el Lipiodol® no favorece un contacto prolongado del quimioterápico con el tumor, y que el propio depósito heterogéneo de Lipiodol® no se correlaciona necesariamente con el depósito del quimioterápico.

- *TACE DEB doxorrubicina*: inyección intraarterial de partículas de polivinil alcohol de diferentes tamaños cargadas previamente *in vitro* con doxorrubicina (DcBeads®). Se constituyen viales de 2 ml de solución con 75 mg de doxorrubicina por vial. La dosis máxima por tratamiento se establece en 150 mg. El tamaño de las partículas varía entre 100-300 micras y 300-500 micras, que se seleccionan en función del tamaño de la lesión o lesiones a tratar. Con esta nueva estrategia de embolización se consigue una liberación controlada del fármaco en el interior del tumor durante un periodo de dos semanas y una reducción de los niveles de quimioterápico en la circulación sistémica. Este tipo de TACE se empezó a utilizar en nuestro centro a partir del año 2008.

### **3.5.3 Evaluación de la respuesta tumoral al Tratamiento Radiológico.**

El protocolo de seguimiento de los pacientes que han recibido tratamiento pretrasplante consiste en la realización de una prueba de imagen (TC o RM en función de la técnica basal utilizada antes del tratamiento) al mes de la sesión de terapia local. Si no hay respuesta radiológica (enfermedad estable o progresión de la enfermedad) o ésta es parcial, se repite una nueva sesión de tratamiento, con la misma técnica indicada en la primera sesión o con otra distinta y más conveniente, en función de la situación del HCC tras la primera sesión de tratamiento. Si hay respuesta radiológica completa o parcial pero en un paciente con elevado riesgo para el

tratamiento o con lesión de difícil localización, se mantiene vigilancia periódica del HCC cada 3 meses mediante determinación analítica de AFP y prueba de imagen (TC o RM), hasta que se realice el trasplante.

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

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

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

### **3.6 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**

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

La pauta de inducción de inmunosupresores se basó en una triple terapia de Esteroides, Tacrolimus y Mofetil-Micofenolato, suspendiendo los esteroides al 6º mes.

En casos de insuficiencia Renal, se pautó Basiliximab 2 dosis al 1º y 4º día postrasplante, iniciando con Tacrolimus partir del 5to día postrasplante.

La Ciclosporina A se indicó solo en casos de contraindicación de Tacrolimus, DM mal controlada o intolerancia al Tacrolimus. Habitualmente se administran dos dosis de Basiliximab, el día del trasplante y al 4º día, lo que permite demorar la administración del inhibidor de la Calcineurina.

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

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

### 3.7 VARIABLES DEL ESTUDIO

#### Definición de las variables de estudio

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

Tanto en el *grupo Milán* como en el *grupo de Criterios Expandidos*, la lesión tumoral hepática se estadifica y describe según hallazgos en las pruebas radiológicas realizadas para completar el diagnóstico preoperatorio del HCC, estando el paciente en LE. Las variables del estudio anatomopatológico de la lesión tumoral se han realizado en la pieza del explante.

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

#### 3.7.1. Variables iniciales de la conformación de los grupos de estudio (Criterios Radiológicos Pretrasplante)

Número de nódulos: Descritos por un radiólogo experto del comité multidisciplinar.

Tamaño del nódulo de mayor tamaño (en mm): Consistente en el diámetro mayor de la zona captante de contraste en fase arterial y lavado precoz en fase venosa. En pacientes con terapias locorregionales previa, se considera la zona de tumor residual viable, excluyendo la zona necrótica de esta medida.

Cumplimiento de los CM: en base a las dos variables previamente descritas.

#### 3.7.2 Variables del Donante

1. Edad. Se expresó en años en el momento de la donación. Para su análisis se utilizó la media± desviación estándar (rango).
2. Sexo. Hombre o mujer.
3. Peso: En Kilogramos (Kg)
4. Perímetro abdominal: En centímetros

5. Talla: En centímetros

6. Comorbilidades: Si padecía de Hipertensión Arterial o Diabetes Mellitus

7. Hábitos tóxicos: Si consumía alcohol de forma activa o era fumador activo al momento de la donación

8. Causa de la muerte. Se recogieron las principales causas de muerte encefálica: por ACV (hemorrágicos o isquémicos), TCE causado por accidente de tráfico o no, la muerte por Encefalopatía anóxica y otro tipo de etiologías.

Un grupo reducido de nuestros donantes fueron *donantes en asistolia controlada tipo III* de la clasificación Maastricht (DCD), que hace referencia a la donación de órganos procedente de personas en las que el diagnóstico de fallecimiento se ha establecido por criterios circulatorios y respiratorios tras una limitación del tratamiento de soporte vital, decidida conjuntamente por el equipo a cargo del paciente y sus familiares por encontrarse el paciente en una situación clínica en la que cualquier terapia ulterior se considera fútil, o en el contexto de un rechazo de tratamiento.

9. Tiempo en UCI. Es el tiempo que pasa el donante en UCI, medido en horas.

10. Esteatosis hepática. Presencia o no de esteatosis macrovesicular en el hígado del donante, a través de una ecografía hepática o a través de una biopsia.

11. Grado de esteatosis. Grado de esteatosis diagnosticado en la biopsia hepática del hígado del donante: grado I o leve (<33%) y grado II o moderado (33%). Los criterios generales para aceptar al donante añoso incluyeron que padeciera esteatosis hepática por debajo de un 33 % en la ecografía hepática. Durante la fase de obtención del injerto se tomaron biopsias hepáticas a criterio del cirujano y de rutina cuando el donante era mayor de 80 años. Se desestimaron los donantes con esteatosis >33%, fibrosis en puentes y hepatitis.

12. Parámetros analíticos. La analítica se realizó previamente a la extracción del órgano.

a. GOT. Transaminasa Glutámico-oxalacética (GOT) o Aspartato Aminotransferasa (AST). Los valores normales se encuentran entre 5-32 U/L.

b. GPT. Transaminasa Glutamicopirúvica (GPT) o Alanina Aminotransferasa (ALT). Los valores normales se encuentran entre 5-33 U/L.

c. Actividad de Protrombina. Actividad de protrombina, que se mide en porcentajes. Los valores normales se encuentran entre un 70-100 %.

d. Natremita. Cantidad de Sodio en sangre, que se mide mEq/L. Los valores normales se encuentran entre 136-145 mEq/L.

13. Necesidad de drogas vasoactivas. Durante su ingreso en UCI.

14. Tipo de drogas. Tipo de drogas que se le administra al donante en UCI para su estabilización hemodinámica, especificando: Noradrenalina (NOR), Noradrenalina + Dopamina (NOR+DOPA), Dopamina (DOPA), Dopamina + Dobutamina (DOPA+DOBU) y Noradrenalina + Dobutamina (NOR+DOBU).

15. Procedencia geográfica del órgano. Especificando si era de la Región de Murcia o de fuera de ella.

16. Donor Risk Index (DRI): Es un índice que calcula siete factores del donante y dos factores de la extracción. Estos factores son: la edad del donante, la raza, la altura, la muerte por accidente cerebrovascular (CVA), la donación después de la muerte cardíaca (DCD), la causa de muerte clasificada como "otra"(257) (excluyendo trauma, CVA o anoxia), el injerto dividido o parcial, el tiempo de isquemia en frío y la ubicación de los órganos según el área de servicio del donante. Estas nueve características se incorporan en un cálculo cuantitativo para comparar los injertos, predecir los resultados y asignar los órganos de manera ideal.

17. Isquemia fría: Es el tiempo en el que el hígado se somete a una perfusión y lavado interno con una solución de preservación fría, inmediatamente después de la extracción en el propio quirófano. Posteriormente, se utiliza esa misma solución de preservación u otra similar para bañarlo y mantenerlo así almacenado en una nevera a 4°C hasta el momento del implante. Se considera normalmente como límite máximo 10 hs.

18. Tiempo de isquemia caliente total: Es el que transcurre desde la retirada del soporte vital hasta el inicio de la perfusión normotérmica de los órganos. Se considera hasta un límite máximo de 90 minutos.

19. Tiempo de isquemia caliente funcional: Comprende desde el comienzo de una hipoperfusión significativa (también variable) hasta el inicio de la perfusión normotérmica de los órganos. Se utilizará como marcador del inicio de una situación de hipoperfusión significativa, el primer episodio en el que se registra una TAS  $\leq 60$  mmHg determinada por monitorización arterial invasiva y/o una SatO<sub>2</sub>  $\leq 80\%$  determinada por pulsioximetría. Se considera un tiempo máximo de 30 minutos.

20. Incompatibilidades: Se ha registrado el Grupo Sanguíneo y factor Rh de cada donante y receptor, considerando los casos de Incompatibilidad ABO e incompatibilidad Rh.

21. Serologías: Procedente de cada hoja de registro de los donantes, las variables correspondientes al CMV IgG, AcHBc, AcHBs, CMV IgM y AcVHC.

### **3.7.3 Variables del Receptor**

Dentro de éste grupo se diferenciaron cronológicamente las variables Pretrasplante, De Terapias Locorreccionales, Intraoperatorias, Postoperatorias precoces (UCI) y tardías o de seguimiento.

#### **3.7.3.1. Variables Pretrasplante**

1. Sexo. Hombre o Mujer.

2. Edad. Se expresó en años en el momento del TOH. Para su análisis se utilizó la media  $\pm$  desviación estándar (rango).

3. Peso: En Kilogramos (Kg)

4. Perímetro abdominal: En centímetros

5. Talla: En centímetros

6. IMC: Fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud en 1997 como un estándar para evaluar los riesgos ligados a un peso insuficiente o excesivo. Se calcula dividiendo el peso, expresado en kilogramos, entre el cuadrado de la estatura en metros.

7. Comorbilidades: Presencia de Diabetes o Hipertensión Arterial. EPOC, Cirugía abdominal previa o Insuficiencia Renal.

8. Etiología de la enfermedad. Origen de la enfermedad hepática por la que se indicó el trasplante hepático, agrupándolos en: VHB, VHC, alcohol, Criptogénica y por otras causas de cirrosis hepática.

9. Complicaciones de la cirrosis pretrasplante: Hemos analizado la casuística de las complicaciones de la cirrosis previa al trasplante, si han tenido algún grado de varices esofágicas, algún episodio de Hemorragia Digestiva Alta, si han cursado con encefalopatía o con algún episodio de ascitis descompensada. Por otro lado, analizar si algún paciente tuvo un episodio de Fallo Hepático que requirió trasplante urgente, casos de síndrome hepatopulmonar o hepatorenal.

10. CHILD. Si la puntuación es de 5-6 puntos se clasifica en la clase A, de 7-9 puntos en la clase B y si tiene de 10-15 puntos se clasifica en la C.

11. MELD. Hemos utilizado los valores séricos de bilirrubina, creatinina y el INR para predecir la supervivencia de los pacientes. Si los pacientes han sido dializados dos veces dentro de los

últimos 7 días, entonces el valor de creatinina usado debería ser 4; Cualquier valor menor a 1 se reemplaza por 1 en la fórmula para prevenir que existan puntajes menores a 0.

Es una variable cuantitativa que está descrita en Media y desviación estándar. Por otro lado la hemos subdividido en 2 grupos con un punto de corte en 12.

12. Alfafetoproteína (AFP): máximos niveles de AFP sérica previos al trasplante. Esta variable se ha tratado de forma numérica. Descrito como media  $\pm$  DS. También se ha realizado un análisis agrupado con un corte en 400 mg/dl.

13. Infección por Virus de la Hepatitis B y C Prevalencia de infección por Virus de la Hepatitis B y C. Relación con genotipos, coinfección entre ambos, y relación con las terapias puente

### **3.7.3.2 Variables de Downstaging (Infraestadificación)**

Descripción de la Terapia puente durante el tiempo en lista de espera.

1. TACE: N° de sesiones, como variable cuantitativa o agrupada por número. Respuesta radiológica a esta terapia.

2. Alcoholización

3. Radiofrecuencia

4. Resección hepática

5. Microondas

### **3.7.3.3. Variables Intraoperatorias:**

1. Tiempo en lista. Días que el receptor está en lista de espera desde que firma el Consentimiento Informado hasta el día del TOH.

2. Necesidad de hemoderivados. Están recogidos los datos referentes a la cantidad de concentrados de Hematíes, pool de plaquetas, gramos de Fibrinógeno y la cantidad de plasma fresco utilizados en la cirugía del TOH.

3. Tiempo de isquemia fría. Medido en minutos. Es el período de preservación desde que se enfría el injerto tras la extracción hasta que vuelve a recibir sangre una vez que se realiza el trasplante procedente de la porta.

Tiempo de isquemia caliente para los casos de donantes tipo DCD.

### 3.7.3.4. Variables Postrasplante

#### Variables del postoperatorio precoz – Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

1. Ventilación mecánica: En días hasta el destete en UCI
2. Tiempo en UCI. Tiempo medido en días que pasa el paciente trasplantado en UCI.
3. Parámetros analíticos a las 24 horas. La analítica se realizó a las 24 horas del trasplante hepático:
  - a. Actividad de protrombina a las 24 horas del TOH, se mide en porcentajes, los valores normales se encuentran entre 70-100 %.
  - b. GOT a las 24h. Transaminasa Glutámico-oxalacética (GOT) o Aspartato Aminotransferasa (AST), los valores normales se encuentran entre 5-32 U/L.
  - c. GPT a las 24h. Transaminasa Glutamicopirúvica (GPT) o Alanina Aminotransferasa (ALT), los valores normales se encuentran entre 5-33 U/L.
  - d. GGT a las 24h. GAMMA GT, los valores normales se encuentran entre 6-42 U/L.
  - e. FA a las 24h. FOSFATASA ALCALINA, los valores normales se encuentran entre 35-105 U/L.
  - f. BT a las 24h. Bilirrubina total en sangre, los valores normales se encuentran entre 0.05-1.2 mg/dl.
4. Disfunción primaria. Deterioro de la función hepática en las primeras 48 horas del trasplante hepático, no explicado ni por complicaciones vasculares ni biliares.
5. Prostaglandinas en UCI. Sustancias que se le administra al paciente cuando parece que el hígado no arranca, o tiene disfunción primaria del injerto para prevenir las lesiones peroperatorias hepáticas y renales causadas por la falta de irrigación sanguínea.
6. Rechazo del injerto. Pacientes que presentaron rechazo tras el TOH. Y Tipo de rechazo. Se va a diferenciar el rechazo agudo del crónico o ductopénico.
7. Necesidad de bolos de corticoides: Si ha recibido dicha medicación en UCI o no.
8. Síndrome post-Reperusión: Si lo ha padecido en UCI o no.
9. Inmunosupresión. Tipo de Inmunosupresión que lleva el trasplantado. Ciclosporina o Tacrolimus con Micofenolato y Corticoides.

10. Retrasplante (ReTOH). Se estableció la fecha concreta del ReTOH en aquellos pacientes con pérdidas del injerto y las causas, entre ellas, la trombosis arterial, venosa portal y de la Vena Cava Inferior y complicación biliar sin otra alternativa terapéutica.

Variables del Postoperatorio Diferido (en planta y luego del alta)

1. Complicaciones del trasplante. Los eventos adversos derivados del TOH en el postoperatorio con una gravedad superior al IIIa de Clavien-Dindo

2. Tipos de complicaciones. Tipos de complicaciones del postrasplante inmediato. Para su estudio, las hemos dividido en cinco grupos: Biliares, Infecciosas, Vasculares, Hemorrágicas y otras.

3. Complicaciones biliares (CB). Se recogieron los pacientes que presentaron CB tanto en el posoperatorio inmediato, como a lo largo de su seguimiento.

4. Tipo de CB. Tipo de Complicación Biliar. Están recogidas las diferentes complicaciones biliares que tuvieron nuestros trasplantados hepáticos: Fístulas biliares, estenosis biliares, necrosis de la vía biliar y las peritonitis tras retirada del Tubo de Kehr.

5. Tratamiento de las CB. Se realizaron cuatro tipos de tratamiento para resolver estas complicaciones: Tratamiento conservador, tratamiento quirúrgico, tratamiento endoscópico y tratamiento radiológico.

6. Parámetros analíticos al alta. La analítica se realizó al alta del paciente, tanto por mejoría como por éxito.

a. Actividad de protrombina al alta. Se mide en porcentaje, los valores normales se encuentran entre 70-100 %.

b. GOT al alta. Transaminasa Glutámico-oxalacética (GOT) o Aspartato Aminotransferasa (AST), los valores normales se encuentran entre 5-32 U/L.

c. GPT al alta. Transaminasa Glutamicopirúvica (GPT) o Alanina Aminotransferasa (ALT), los valores normales se encuentran entre 5-33 U/L.

d. GGT al alta. GAMMA GT, los valores normales se encuentran entre 6-42 U/L.

e. Fosfatasa Alcalina (FA) al alta. Fosfatasa alcalina, los valores normales se encuentran entre 35-105 U/L.

f. BT al alta. Bilirrubina total en sangre, los valores normales se encuentran entre 0.05-1.2 mg/dl.

7. Complicaciones médicas: sea de origen cardiovascular, respiratorio, algún grado de derrame pleural, Insuficiencia respiratoria, atelectasias, si han tenido algún grado de fallo renal, llegando a requerir el uso de Hemofiltro. Se agruparon en cardiovasculares, respiratorias y renales.

8. Recidiva tumoral en el injerto hepático. Aparición de una nueva lesión compatible con recidiva tumoral en prueba de imagen. Si se precisa, se confirma mediante biopsia.

9. Días de estancia. Tiempo que pasa el paciente trasplantado en el hospital hasta el alta del trasplante o la fecha de éxitus si se produce el fallecimiento durante el ingreso.

10. Tiempo de seguimiento: Tiempo que transcurre desde el día del trasplante hasta la fecha del último contacto con el paciente (meses). De los cuatro pacientes que no son de la provincia de Murcia, los datos son recogidos telefónicamente. No hubo pacientes perdidos durante el periodo de seguimiento. En los pacientes que han fallecido durante el seguimiento se considera el tiempo hasta la fecha de muerte.

#### **3.7.4 Variables anatomopatológicas del explante:**

Todos los datos obtenidos de los explantes, fueron analizados por un patólogo experto en el área.

1. Número de nódulos,
2. Tamaño del nódulo mayor,
3. Suma de los diámetros de todos los nódulos,
4. Tipo tumoral (HCC y Hepatocolangiocarcinoma),
5. Grado de diferenciación histológica (gradación de la OMS- Edmondson y Steiner), siendo Bien diferenciado (G1), Moderadamente diferenciado (G2), y Pobremente diferenciado e Indiferenciado (G3).
6. Invasión micro y macrovascular, neural ni biliar.
7. Grado de necrosis tras TLR: Esta variable se ha tratado tanto de forma categórica, considerando tres grupos según el porcentaje de respuesta menor al 20%, del 21 al 80% y mayor a 81% y de forma numérica según el mismo porcentaje descrito como media  $\pm$  DS.

### **3.7.5 Análisis descriptivo y resumen de las variables con tendencia significativa.**

#### **Regresión Logística:**

Una vez apartadas todas las variables que han dado una significancia estadística ( $p < 0,05$ ), se procede a la Regresión Logística a fin de evaluar el Riesgo Relativo de las misma para su aparición en el grupo de estudio (Expandidos)

### **3.7.6 Análisis de Supervivencia**

- **Supervivencia del Injerto Hepático:** Es el tiempo desde que se realiza el trasplante hasta que ocurre un retrasplante, éxito o se produce el cierre de la base de datos para su análisis. Se ha realizado un análisis de contraste de medianas de supervivencia y posteriormente una Regresión de Cox para valorar el impacto del riesgo.
- **Supervivencia Global de los Pacientes.** Es el tiempo en meses, comprendido entre la fecha de realización del TOH y la fecha del éxito si lo hubiera. Si el paciente no ha fallecido, se considera la supervivencia del paciente hasta el cierre de la base de datos. Se procede al análisis de contraste de medianas de supervivencia y posteriormente una Regresión de Cox para valorar el impacto del riesgo.

### **3.7.7 Registro de la mortalidad global**

1. Éxito. Muerte del receptor. Se estableció tanto la causa como la fecha del mismo.
2. Causa del éxito. Las causas de éxito en nuestros pacientes las hemos agrupado en 4 grupos: Sistémica (Fracaso multiorgánico, Shock séptico), Tumoral (de Novo, progresión de la enfermedad tumoral, recidiva), Rechazo crónico, y Otras.

## **3.8. MÉTODO**

A continuación, se describe brevemente la técnica utilizada habitualmente en el TOH y en los pacientes estudiados para esta tesis doctoral.

### **3.8.1. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS**

El trasplante hepático es una intervención compleja realizada habitualmente en un paciente con unas condiciones generales precarias (ascitis, hipertensión portal, coagulopatía, trastornos hidroelectrolíticos, etc.). Durante la intervención es esencial una perfecta coordinación entre el equipo quirúrgico que realiza la extracción del órgano en el donante y el equipo que realiza el implante en el receptor. Así, cuando ambas intervenciones se realizan en el mismo hospital conviene que sean sincrónicas con el fin de que el tiempo de isquemia fría sea el menor posible. Cuando la extracción tiene que realizarse en otro hospital debe existir una comunicación permanente.

El procedimiento del TOH consta de diferentes etapas:

## **CIRUGÍA DEL DONANTE**

La vía de abordaje es una esternotomía y laparotomía media, para valorar posibles lesiones tumorales y poder ver el aspecto macroscópico del hígado para decidir si es válido o no, basándonos en la coloración, consistencia y morfología. A veces, es necesario realizar una biopsia para la valoración histológica, si lo requiere el cirujano para decidir sobre la validez del órgano para trasplante, para saber exactamente el grado de esteatosis. Una vez identificadas y referenciadas las estructuras vasculares principales, se procede a la heparinización del donante. Posteriormente, se canula la aorta infrarrenal y la vena porta, y se procede a la infusión de la solución de preservación (Celsior® o Wisconsin®) previo clampaje de la aorta infradiafragmática, con sección de la vena cava inferior y exanguinación del cadáver. En este momento, se realiza el enfriamiento rápido del órgano con suero fisiológico y hielo, prosiguiendo la perfusión de la solución de preservación.

## **CIRUGÍA DE BANCO**

Consiste en la preparación del órgano del donante para su implante en el receptor. Se realiza siempre a la temperatura de la solución de preservación donde se encuentra conservado el injerto entre 2° y 4° C. Se realiza la disección de las estructuras venosas: vena cava supradiafragmática e infradiafragmática, y vena porta; así como de las estructuras arteriales: tronco celíaco y arteria hepática (183).

## **CIRUGÍA DEL RECEPTOR**

### **A. FASE DE HEPATECTOMÍA**

Se realiza una incisión subcostal bilateral, que se extiende desde la línea axilar anterior izquierda a la línea axilar posterior derecha. Se realiza una exploración minuciosa de toda la cavidad, sobre todo si los pacientes han sido diagnosticados de un proceso tumoral hepático, para descartar lesiones tumorales diseminadas que contraindiquen el trasplante. Previa sección de los ligamentos, se procede a la identificación de las estructuras a nivel del hilio hepático. Se ligan la arteria hepática y sus ramas, se secciona la vía biliar y se disecciona la vena porta (que se deja con flujo sanguíneo). La técnica estándar y de elección es una hepatectomía con técnica de “piggy-back” o de preservación de la vena cava (184). Para preservar la vena cava se procede a la ligadura y sección de todas las venas retrohepáticas de drenaje directo en la vena cava y a la sección del ligamento hepatocava derecho e izquierdo, hasta alcanzar las tres venas suprahepáticas, que son disecadas totalmente. En este momento se realiza la ligadura y sección proximal de la vena porta. Se procede, finalmente, al clampaje vascular de las venas suprahepáticas, sección de las mismas confeccionando un orificio común y se extrae el hígado patológico del receptor.

## **B. FASE DE IMPLANTE**

En primer lugar, se anastomosa la boca común de las venas suprahepáticas con la vena cava suprahepática del donante. Posteriormente, se realiza la anastomosis de la vena porta dejando un pequeño defecto para su canulación y proceder al lavado del injerto con suero fisiológico. Finalizada la anastomosis de la vena porta, se cierra la vena cava infrahepática y se procede al desclampaje de la vena cava suprahepática primero e inmediatamente después de la vena porta reperfundiendo el injerto. Seguidamente, se realiza la reconstrucción de la arteria hepática y la anastomosis de la vía biliar con la colocación opcional de tubo en T de Kehr. Si no es posible dicha anastomosis se realiza una hepaticoyeyunostomía con el procedimiento quirúrgico del trasplante, tanto de la hepatectomía como del implante en Y de Roux. Finalmente, se procede a la colocación de los drenajes, y cierre de la pared abdominal y de la piel.

### **3.8.2 RECOGIDA DE DATOS**

Las fuentes de procedencia de los datos fueron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, las pruebas diagnósticas y de laboratorio, realizadas durante el procedimiento quirúrgico y el postoperatorio también formaron parte de la historia del paciente.

Los datos fueron introducidos en una base de datos, diseñada específicamente para este estudio.

### **3.8.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables de los donantes y de los receptores pertenecientes al grupo estudio (Milán) se compararon con las variables obtenidas en el segundo grupo (Expandidos), formado por los pacientes trasplantados criterios expandidos. Las variables categóricas se describen con frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron con media y desviación estándar, o con mediana y rango intercuartílico en caso de distribución significativamente distinta de una normal (test de kurtosis y asimetría con  $p < 0,05$ ).

Las comparaciones entre grupos se harán en el caso de variables categóricas por medio de tablas de contingencia y test Chi cuadrado, o test exacto de Fisher si fuese necesario. En caso de variables cuantitativas se emplearía el test de Wilcoxon para datos emparejados o el test de Kruskal-Wallis para comparaciones entre grupos independientes.

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes, fueron comparadas mediante el Test de la  $\chi^2$  de Pearson. Las variables cuantitativas fueron expresadas como medias  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango (min-máx.) en el caso de estas variables, se utilizaron para su comparación el Test de MANN-WHITNEY, esta prueba no paramétrica es la más potente para comparar 2 variables continuas independientes.

Se analizó la supervivencia del injerto y del paciente, en función de la edad de los donantes, según los dos grupos anteriormente descritos, al año, a los 3, a los 5 y a los 10 años de seguimiento. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia usando el método de Kaplan-Meyer y se utilizó el log Rank test para la comparación de las curvas de supervivencia.

Se realizó un Análisis Multivariante a través de la Regresión de Cox por pasos hacia adelante siguiendo el criterio de RV (Ratio de Máxima Verosimilitud), para conocer los factores que influyen sobre la pérdida del injerto y sobre la supervivencia del paciente.

El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS versión 22.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL), siendo estadísticamente significativo cuando  $p \leq 0.05$ .



#### **4. RESULTADOS:**

#### **4.1 Variables iniciales de conformación de grupos**

En este apartado analizaremos los resultados del estudio de las variables pretrasplante de los 100 trasplantados hepáticos de esta serie.

En el período transcurrido en el que se hace esta tesis han sido trasplantados en nuestro centro 367 pacientes, de los cuales 100, fueron hepatocarcinomas previamente estudiados e incluidos en lista de espera con distinto tiempo.

Basándonos en los objetivos de esta tesis, respecto al cumplimiento de los CM (tumor único menor o igual a 5 cms o no más de 3 nódulos, no superando el mayor los 3 centímetros), hemos definido dos grupos principales, en base al número de nódulos y al tamaño de los mismos diagnosticados radiológicamente.

Al momento del trasplante, 71 pacientes cumplieron los CM, con una media de 1,25 nódulos por hígado, en comparación con el grupo de Criterios Expandidos, con 29 casos, con una media de 3,3 nódulos.

El tamaño medio de los nódulos ha variado entre ambos grupos, siendo de 27 mm en el primero y 41 mm en el segundo.

Respecto al tamaño medio del nódulo dominante, se ha observado una significativa diferencia, siendo 27,09 mm la media en el grupo Milán y de 41 mm en el de Expandidos ( $p < 0,05$ ).

De los pacientes sometidos a alguna TLR, en 5 (todos del grupo Milán) no se ha visto tumor radiológico residual antes del trasplante.

En 51 pacientes se ha visto un nódulo único, siendo en solo 4 de ellos mayores a 5 cm de diámetro, por lo tanto, correspondientes al grupo Expandidos.

Se han visto 6 casos de tumores multifocales. Por supuesto, todos ellos en el grupo Expandidos.

La mayor parte de pacientes del grupo Milán tuvo un nódulo único, aunque algunos de ellos tuvieron 2 y 3 nódulos. En 5 pacientes no se observaron nódulos, debido a que fueron quimioembolizados y presentaron una respuesta radiológica completa. Aunque en el grupo Expandidos se observa mayor heterogeneidad, característicamente no hay ninguno en el que no se observe ningún nódulo, la mayoría tuvieron 2, y en 6 casos, éstos fueron tumores multifocales. Como se puede observar en la Tabla 4.

#### **4.2 Variables de los Donantes**

Una visión esquemática y comparativa de este apartado puede observarse en la Tabla 3

En este apartado analizaremos los datos de 100 donantes de esta muestra, realizados nuestro centro.

La edad media de los donantes fue de  $69.4 \pm 13.8$  (22-89), siendo 48 de ellos (48%) mayores a los 75 años. Hubo un leve predominio del género femenino con 52 casos (52%), siendo de género masculino 48 (48%). El peso medio de los donantes fue de  $75 \pm 11.2$  kilos (47-110). El perímetro abdominal medio fue de  $98.7 \pm 12.1$  cm (71-130). La estatura media global fue de  $166.04 \pm 9.2$  cm (142-180). En el análisis comparativo entre ambos grupos de estudio, en ninguna de estas se han observado diferencias significativas.

**Causa de Éxitus:** La causa más frecuente de muerte entre los donantes fue de Ictus Hemorrágico en 53 casos (53%), Ictus Isquémico en 10 (10%), seguido de Traumatismo Craneoencefálico en 13 casos, 4 de ellos por Accidente de tráfico y 10 por otras causas (10%). En 5 de ellos, la causa fue una encefalopatía anóxica y la Donación en asistolia estuvo presente en los restantes 19 casos (19%). Comparando estos resultados entre los grupos de estudio estas no se han observado diferencias significativas.

**Tiempo en UCI:** la estancia media global previa a la extracción de 83 horas (5 - 432), sin observar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Esteatosis hepática:** Ochenta y cuatro donantes (84%) presentaron un hígado normal. Se ha observado esteatosis en 14 donantes, aunque en 13 de ellos fue de solo grado I (13%) y en uno, grado II (1%). No se han observado diferencias significativas entre los grupos de estudio.

**Procedencia de los injertos:** El 61% de los injertos ha provenido del propio hospital, 16% de otros hospitales de la región de Murcia y de otros centros a nivel nacional el 23% restante.

**Drogas inotrópicas:** Veinticinco donantes (25%) no requirieron drogas inotrópicas durante su estancia en UCI. De los 75 restantes (75%), 69 (69%) han sido medicados únicamente con noradrenalina, recibiendo 4 de ellos (4%) noradrenalina y dobutamina, dos pacientes han recibido además de noradrenalina, dopamina y dobutamina en 1 cada uno, respectivamente.

**Parámetros analíticos:** Previa a la extracción hepática, las medias globales de los niveles de GOT en el donante fueron de 51 UI/L (9 – 495), de GPT  $44,3 \pm 64,80$  UI/L; de  $\text{Na}^+$  de  $146 \pm 7,22$  mEq/l (130 a 167), actividad de protrombina de 78% (10 – 100), sin observar diferencias significativas entre los grupo de estudio.

**Isquemia fría:** La media global de la isquemia fría fue de  $5,6 \pm 2,9$  horas (1 – 14). No encontrando diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Isquemia caliente funcional:** La media global de la isquemia caliente funcional fue de 19 minutos (8 – 37). No encontrando diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Isquemia caliente total:** La media global de la isquemia caliente total fue de 12,1 minutos (6 – 27). No encontrando diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Hábitos tóxicos:** El más frecuente fue el tabáquico en 32 donantes (32%), seguido por el enólico, en 11 (11%). No encontrando diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Comorbilidades:** La más frecuente fue la Hipertensión Arterial en 66 donantes (66%), seguido por la Diabetes Mellitus, en 25 (25%). No encontrando diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Incompatibilidades:** Se ha observado Incompatibilidad ABO entre dos donantes y sus receptores (2%) e incompatibilidad Rh en 15 casos (15%), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Serologías:** Por orden de frecuencia, se ha observado CMV IgG (+) en 61 donantes (61%), AcHBc + en 15, AcHBs + y CMV IgM + en 3 (3%) y AcVHC + en 1 caso. No se ha observado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Tabla 3: Análisis descriptivo de los Donantes según grupos de estudio. N = 100.

Variables	N	Grupos de Estudio		p	
		Milán <i>Media ± DS</i>	Expandido <i>Media ± DS</i>		
<b>Aspectos Sociodemográficos</b>					
Edad		69,7 ± 13	68,1 ± 15,3	ns	
Sexo	Masculino	100	35	14	ns
	Femenino		36	15	
<b>Aspectos inherentes al proceso de donación</b>					
Causa de muerte del donante	Ictus Hemorrágico/isquémico	100	45	18	ns
	Traumatismo Craneoencefálico		7	6	
	Anoxia		4	1	
	Donante en Asistolia III		15	4	
	Procedencia		Nacional	100	
	Región de Murcia	12	4		
	Propio hospital	41	22		
Donante en Asistolia III	Isquemia Caliente Funcional	19	19,7 ± 7,6	16 ± 5,3	ns
	Isquemia Caliente Total		12,7 ± 6	9,7 ± 2,7	ns
	Tiempo de Isquemia fría (en horas)	100	5,8 ± 2,8	4,9 ± 2,8	ns
Donor Risk Index (DRI)		100	2,1 ± 0,4	1,9 ± 0,4	0,02
Tiempo en UCI antes de donación (hs)	100		82,3	83,2	ns
Necesidad de drogas vasoactivas			52	23	ns
Esteatosis	0	99	59	25	ns
	1		11	3	
	2		1	0	
<b>Parámetros analíticos antes de la donación</b>					
Na+ plasmático (mmol/L)			146,2 ± 7,3	147,2 ± 7	ns
GOT (U/L)	100		55,6 ± 83	39,6 ± 35	ns
GPT (U/L)			43,6 ± 13	46,8 ± 15	ns
Actividad de Protrombina (%)			77,8 ± 14,8	79,8 ± 17,1	ns

Abreviaturas: *DRI*: Donor Risk Index, *UCI*: Unidad de Cuidados Intensivos, *GOT*: Aspartato Aminotransferasa, *GPT*: Alanina Aminotransferasa

### 4.3 Variable de los receptores

#### 4.3.1 Pretrasplante

**Género:** Ochenta y cuatro pacientes (84%) fueron de sexo masculino y 16 (16%) del sexo femenino, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

**Edad:** La media global de los receptores fue de  $58,8 \pm 6,4$  años (35 - 72). Los del grupo Milán tuvieron una media de 2 años más que el grupo Expandidos, sin diferencias significativas.

**Peso:** La media global de peso de los pacientes fue de  $79,32 \pm 14,52$  kg (47 - 118). En el grupo Milán fue de  $80 \pm 15$ , y en el expandido de  $78 \pm 14$ , sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

**Talla:** La media global de estatura fue de  $169 \pm 7,31$  cm (148 - 189). En el grupo Milán fue de  $169,7 \pm 7,5$ , y en el Expandido de  $169,3 \pm 6,9$ , sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

**Perímetro abdominal:** La media global de los receptores fue de  $100 \pm 8,6$  centímetros (76 - 120). En el grupo Milán fue de  $100 \pm 8,5$ , y en el Expandido de  $98,6 \pm 8,8$ , sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

**Índice de masa corporal (IMC):** La media global fue de  $27,561 \pm 4,18$  kg/m<sup>2</sup> (18,6 - 37). En el grupo Milán fue de  $28 \pm 4,3$ , y en el Expandido de  $27 \pm 4$ , sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

**Comorbilidades:** Se ha encontrado Diabetes Mellitus (DM) en el 46%, Hipertensión Arterial (HTA) en el 27%, EPOC en 9%, Insuficiencia Renal en 6 (6%) y Cirugía Abdominal previa en 39%, incluyendo los 11 casos de hepatectomía por Hepatocarcinomas.

**Etiología de la cirrosis:** La causa más frecuente fue la infección por VHC en 49 pacientes (49%), 4 de ellos con antecedentes de alcoholismo. Treinta pacientes (30%) han tenido una causa relacionada únicamente al alcoholismo; de ellos, 2 con infección por VHB y 4 con Hepatitis C. Once pacientes (11%) tuvieron infección por virus de Hepatitis B (VHB), dos de ellos (2%) con coinfección por ambos virus B y C. En 4 pacientes (4%), no se ha reconocido etiología o factor de riesgo alguno (Criptogénica) y en 5 pacientes fueron causas menos frecuentes como la Hemocromatosis en 3 casos, una de ellas con un EHNA (NASH), Cirrosis biliar primaria y secundaria en un caso cada uno, un caso de Glucogenosis, uno de EHNA (NASH) puro y un caso de Síndrome de Overlap (Hepatitis Autoinmune con Cirrosis Biliar Primaria).

Salvo la mayor incidencia de VHC como causante de la Cirrosis hepática que se ha visto aumentada en el grupo expandido ( $P < 0.05$ ), no se han observado diferencias significativas entre las demás causas.

Entre las complicaciones de la cirrosis previa al trasplante, 41 han tenido algún grado de varices esofágicas, de los cuales 21 han tenido algún episodio de Hemorragia Digestiva Alta. Catorce pacientes (14%) han cursado con encefalopatía, 26 (25%) con algún episodio de ascitis descompensada. Un paciente tuvo un episodio de Fallo Hepático que requirió trasplante urgente. No hemos tenido casos de síndrome hepatopulmonar ni espacio renal.

**CHILD:** 59 pacientes (59%) obtuvieron un CHILD A, 33 pacientes (33%) un CHILD B y 3 de ellos CHILD C (3%).

**MELD:** La media global de los pacientes fue de  $9,96 \pm 3,692$  (1 – 30). Agrupándolos según un punto de corte de 12, 77 de ellos (77%) han tenido cifras menores y 21 de ellos (21%) mayor. Aunque el MELD del grupo Milán fue un poco menor respecto al de Criterios Expandidos, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

**Alfafetoproteína:** En el grupo Milán la media fue 46,2.91 y en el grupo Expandido de 54,4 ng/dl, no siendo significativa la diferencia entre grupos. De los 12 pacientes que hay tenido picos de AFP pretrasplante mayores a 400 ng/dl, 10 correspondieron al grupo Milán y 2 al grupo Expandidos.

### **Infección por Virus de la Hepatitis C (VHC)**

De todos los trasplantados, 49 pacientes tuvieron infección por VHC. Veintinueve 29 de ellos (60%) correspondieron al grupo Milán y 19 en el grupo de criterios expandidos (40%).

**Genotipos:** Se ha observado una importante heterogeneidad. La mayoría ellos (19 pacientes) fue del genotipo 1B (39,6%) y en segundo lugar el genotipo 3a con 12 pacientes (25%). Los otros tipos como el 1a en 5 pacientes y los 3b y 4b en un paciente cada uno. Un paciente tuvo dos genotipos a la vez, el 1b y 3<sup>a</sup> simultáneamente.

**Coinfección con el Virus de Hepatitis B:** Se ha observado en 2 pacientes.

**Tratamiento antiviral previo al trasplante:** Se ha subdividido a la población en 3 grupos según el tratamiento recibido. Doce pacientes no han tenido ningún tratamiento antiviral antes del trasplante, 22 pacientes que han recibido interferón con o sin Ribavirina y el resto ha iniciado directamente con Antivirales de Acción Directa (AAD) como tratamiento de primera línea.

Del primer grupo (sin tratamiento) cuatro pacientes 30% han tenido recidiva viral y uno de ellos una recidiva tumoral en el injerto falleciendo posteriormente por progresión de la enfermedad. La prevalencia de invasión vascular en el explante fue del 30% 4 pacientes.

De los 22 pacientes del segundo grupo, correspondiente a los tratados inicialmente con IFN ± Ribavirina, 11 (50%) fueron del grupo Milán y el otro 50% del grupo expandido. Cinco de ellos han tenido invasión vascular en el explante (30%). Catorce pacientes (70%) han tenido respuesta viral sostenida y 6 de ellos no. De los 22 pacientes, tres han recibido interferón solo y 19 con Ribavirina. De ellos del total 3 pacientes han tenido recidiva viral, uno de ellos del grupo de interferón solo, que también ha tenido una recidiva tumoral del injerto pero aún vive en la actualidad. Un uno de los pacientes ha fallecido por una hepatitis por recidiva del VHC con insuficiencia hepática.

De los 10 pacientes que han recibido AAD como tratamiento de primera línea siete (70%) fueron del grupo Milán y solo 3 pacientes del grupo expandido (30%). Se ha observado invasión vascular en el explante en solo dos pacientes (20%) y RVS en 9 de ellos 90%. La combinación de AAD's más frecuente fue de Sofosbuvir + Daclatasvir en 6 pacientes, Sofosbuvir + Ledipasvir en 2 y Sofosbuvir + Ledipasvir en otros dos. De los 10 pacientes del grupo solo uno ha tenido una recurrencia de enfermedad pero aún sigue vivo.

Respuesta Viral Sostenida (RVS): De los 49 portadores de HC, 23 pacientes (46%) han respondido y ésta fue negativa en 22 (42%). No hemos obtenido datos de los restantes tres casos. No se ha visto relación entre los grupos de estudio.

### **4.3.2 Terapias Puente (Downstaging)**

Una visión esquemática y comparativa de este apartado puede observarse en la Tabla 4.

Ochenta y siete pacientes (87%) de la serie fueron sometidos a algún tipo de Terapia Puente durante el periodo de Lista de Espera, habiendo una amplia variedad de los mismos, incluso en 17 pacientes (17%) se ha realizado dos terapias diferentes.

Setenta y cinco pacientes (75%) fueron tratados con Quimioembolización Transarterial (TACE) sola o combinada con otra terapia, siendo más utilizada en el grupo Expandidos, en 25 de los 29 pacientes. De los 14 pacientes que no recibieron ninguna terapia puente, 13 fueron del grupo Milán y solo 1 del grupo Expandidos.

De los 29 pacientes del grupo Expandidos, 28 recibieron alguna terapia puente, siendo con gran diferencia estadísticamente significativa la TACE ( $p=0,03$ ). Se ha realizado Alcoholización en 5 casos, Radiofrecuencia en 13, resección quirúrgica en 10 y Microondas en un caso. Según los grupos de estudio, hemos visto que 59 de los 71 del grupo Milán y 28 del grupo Expandidos. De

los 50 pacientes del grupo Milán que ha recibido alguna TACE la mayoría ha recibido solo una o dos sesiones, en contraste con el grupo Expandidos del que 15 de los 28 han recibido 2 o más sesiones, siendo significativa dicha proporción ( $p=0,02$ ).

Tabla 4: Resultados del análisis descriptivo de los Receptores (Pretrasplante y Terapias locorregionales). N = 100.

Variables	N	Grupos de Estudio		p
		Milán <i>Media ± DS</i>	Expandido <i>Media ± DS</i>	
<b>Variabes Sociodemográficas</b>				
Sexo masculino		57	25	ns
Edad del Receptor	100	59,3 ± 6,8	57 ± 5,2	ns
IMC		28 ± 4,2	26,8 ± 4,3	ns
<b>Etiología de la Cirrosis</b>				
Hepatopatía Alcohólica		26	9	ns
VHB	100	12	1	ns
VHC		30	19	0,04
Respuesta Viral Sostenida		11	29	ns
<b>Estado de la cirrosis e intervencionismo previo al trasplante</b>				
Child-Pugh	A	45	20	
	B	100	24	9
	C		2	0
MELD	100	9,8 ± 3,8	10,3 ± 3	ns
TIPS	5	4	1	ns
<b>Terapias previas al Trasplante</b>				
TACE	74	50	24	ns
TACE en números de sesiones/paciente		1,1 ± 0,9	1,8 ± 1,3	0,01
Alcoholización	5	2	3	ns
Radiofrecuencia	12	9	3	ns
Microondas	3	3	0	ns
Respuesta Radiológica a Terapias locorregionales	completa	79	22	4
	parcial		26	8
	nula		7	12
Resección quirúrgica	12	10	2	ns
<b>Datos del Hepatocarcinoma</b>				
Número de Nódulos Radiológicos	100	1,3 ± 0,6	3,4 ± 1,7	0,00
Tamaño del Nódulo mayor en mm	100	27,1 ± 11,1	40,6 ± 16,1	0,00
Pico máximo de AFP pretrasplante	97	46,2*	54,4*	ns
AFP pretrasplante mayor a 400	97	10	2	ns

Abreviaturas: *IMC*; Índice de Masa Corporal, *CMV*: Citomegalovirus; *VHB*: Virus de la Hepatitis B; *VHC*: Virus de la Hepatitis C; *MELD*: Model for End-Stage Liver Disease; *TIPS*: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; *TACE*: Transarterial Chemoembolization; *AFP*: Alfafetoproteína.

Obs: \* *U de Mann-Whitney*

### 4.3.3 Variables Intra y Peroperatorias

Una visión esquemática y comparativa de este apartado puede observarse en la Tabla 5.

El Tiempo en Lista de espera (TLE) para el trasplante fue muy heterogéneo, observando una media global de  $6,87 \pm 6,29$  meses (0 – 34). Según los grupos de estudio, los del grupo Milán, estuvieron una media de 2 meses menos, aunque sin clara significancia estadística. La asimetría de la muestra se debe a que tres pacientes superaron los 2 años en lista; dos de ellos inicialmente incluidos en lista debido a cirrosis etílica y uno por cirrosis secundaria a infección por VHC. Durante el periodo en LE se han diagnosticado los HCC, lo que aceleró la prioridad en lista trasplantándose entre los 5 y 8 meses del diagnóstico.

Agrupados según un punto de corte de 200 días en lista de espera, se ha visto una mayor prevalencia de los paciente del grupo expandido aunque sin diferencias significativas. Hubo un caso de trasplante urgente, debido a descompensación clínica de una paciente con Hepatocarcinoma.

Las medias globales de concentrados de hematíes transfundidos fue de  $4,06 \pm 2,93$  (0-15); de Plasma Fresco Congelado  $2,42 \pm 2,40$  (0-10), de Plaquetas de  $1,08 \pm 1,06$  (0 – 18) y  $3,71 \pm 3,25$  gramos de fibrinógeno (0 - 12). No se han visto diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

De los 4 tubos de Kehr colocados, 2 fueron por disparidad de calibre y 2 por acodamiento de la vía biliar antes de culminar la anastomosis. En 3 pacientes se realizó una hepático-yeyunostomía, dos de ellos por una CBP y en uno por una CB secundaria.

Tabla 5: Resultados del análisis descriptivo de los Receptores (intraoperatorio). N = 100.

Variables	N	Grupos de Estudio		p
		Milán <i>Media ± DS</i>	Expandido <i>Media ± DS</i>	
<b>Preoperatorias</b>				
Tiempo en Lista (en Meses)	98	5,5 ± 6,3	7,8 ± 6,3	ns
<b>Intraoperatorias</b>				
Tubo de Kehr	6	5	1	ns
Síndrome Postreperusión	8	5	3	ns
Concentrados de Hematíes		3,9 ± 3	3,8 ± 2,6	
Plasma Fresco Congelado	100	2,3 ± 2,6	2,2 ± 1,8	ns
Plaquetas		1 ± 0,8	0,9 ± 0,8	
Fibrinógeno		3,8 ± 3,4	3,1 ± 3	

#### 4.3.4 Variables Postrasplante

Una visión esquemática y comparativa de este apartado puede observarse en las tablas 6.1 y 6.2.

##### Postoperatorio precoz – Unidad de Cuidados Intensivos

En la Unidad de Cuidados Intensivos, se observó una media global de 28,6 horas de ventilación mecánica, con una estancia global de 5,5 días, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Analíticas las 24 horas del trasplante:** Se han observado unas cifras medias de GGT de  $113,91 \pm 157,59$  (10 – 1361), GPT de  $541,8 \pm 610,33$  (19 – 3177), GOT de  $785,59 \pm 610,33$  (22 – 9245), Actividad de Protrombina de  $51,84 \pm 14,37$  (25 – 106), Bilirrubina total de  $3,27 \pm 1,95$  (0,43 - 11,15), Fosfatasa Alcalina de  $93,01 \pm 53,22$  (32 a 377).

**Funcionalidad inicial del injerto:** Doce pacientes (12%) han sufrido una Disfunción primaria del injerto; 14 pacientes (14%) requirieron Infusión de Prostaglandinas y 2 pacientes requirieron Bolos de corticoides. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Síndrome Postreperfusión:** Se ha observado en 13 pacientes (13%), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio

**Esquema de Inmunosupresión:** Excepto 3 pacientes fallecidos antes de las 48 hs del trasplante, los restantes 97 han recibido inmunosupresión (97%), todos ellos con corticoides. En 71 de ellos (71%) se indicó un esquema de Tacrolimus solo; Tacrolimus en combinación con Micofenolato en 21 de ellos (21%). En los 5 restantes (5%) con Ciclosporina con Micofenolato. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Rechazo:** Se ha observado en 20 pacientes (20%) siendo en 14 de ellos (14%) de tipo agudo, siendo crónico en 6 (6%), sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos.

**Retrasplante:** Doce pacientes (12%) han sido retrasplantados, 3 de ellos fueron sometidos a un segundo retrasplante. La causa más común fueron las complicaciones vasculares del injerto, presentes en 8 de los 12 casos (64%); de ellos, 4 con una trombosis arterial, 3 con una estenosis arterial y uno con una colangiopatía isquémica. Se ha observado un caso de trombosis portal, un caso de trombosis de la Vena Cava Inferior, un caso de Isquemia de la Vía Biliar y uno de los dos casos de Rechazo Tardío que terminó en un retrasplante. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Mortalidad en UCI:** Fue de 8 pacientes (8%); 4 de ellos por complicación vascular de injerto hepático, 2 por sepsis de origen abdominal, 1 fallo cardiaco y 1 por una reacción idiosincrásica de origen transfusional. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

#### **Postoperatorio Diferido.**

Basándonos en la clasificación de Clavien-Dindo, hemos observado complicaciones mayores a la categoría IIIa en 19 pacientes (19%), por causas muy diversas, aunque las más frecuentes fueron las vasculares en 8 casos y las biliares en 15. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Entre las complicaciones médicas postrasplante, las respiratorias; como derrame pleural, la Insuficiencia respiratoria y las atelectasias, fueron las más frecuentes, estando globalmente presentes en 55 pacientes (55%), seguidas por las renales en 34 pacientes (34%), 6 de ellos (6%)requiriendo el uso de Hemofiltro, y por último, las cardiovasculares en 8 de ellos (8%). No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Complicaciones biliares:** Se ha observado 14 complicaciones biliares, 3 de ellos en pacientes con injertos procedentes de donantes tipo Maastricht IIIa. Ocho casos (8%) con injertos procedentes de donantes mayores a 75 años. La mayoría de las complicaciones fueron de estenosis biliar a nivel de la anastomosis. No observando relación con el tipo de donante y el tipo de complicación biliar. Se ha mantenido la misma proporción entre ambos grupos sin encontrar ninguna diferencia significativa. El manejo de las mismas fue quirúrgico en 12 casos, con realización de una hepático-yeyunostomía en 9 (9%) y retrasplante en 3 (%), dos de ellos por una colangiopatía isquémica. En los dos casos restantes se ha resuelto dicha complicación con la colocación de una endoprotesis metálica. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Se ha excluido a 9 casos de pacientes con elevaciones transitorias de enzimas hepáticas y 4 casos de bilomas resueltos radiológicamente y 1 de forma conservadora;

**Analíticas al alta domiciliaria:** Se observó una media de Fosfatasa Alcalina de  $181,79 \pm 157,44$  (38 – 1025), una Actividad de Protrombina de  $83,68 \pm 14,06$  (25 – 104), GGT de  $242,22 \pm 194,4$  (28 – 968), Bilirrubina total de  $1,86 \pm 4,18$  (0,32 - 31,70), GOT de  $58,03 \pm 189,88$  (8 – 1724), GPT de  $81,95 \pm 114,94$  (9 – 740).

**Recidiva tumoral en el injerto:** De los 100 pacientes trasplantados de la muestra, 10 han fallecido por progresión de enfermedad (10%) aunque en uno de ellos solo se han observado metástasis óseas sin lesión hepática, por lo que en los demás 9, se ha considerado como casos de

recidiva tumoral (9%). De ellos, 5 casos (55%) fueron del grupo Milán y 4 del grupo Expandidos (45%), sin significancia estadística.

En estos pacientes con recidiva tumoral en el injerto, se ha visto también progresión a nivel de pulmonar, diafragmático, subcutáneo torácico, retroperitoneo y en columna dorsolumbar. La media de supervivencia global ha sido de  $28 \pm 16$  meses (8 – 49), en comparación con los  $65,5 \pm 4,4$  meses de supervivencia de los pacientes sin recidiva ( $p < 0,05$ ).

Tabla 6.1: Resultados del análisis descriptivo de los Receptores (Postoperatorio). N = 100.

Variables	N	Grupos de Estudio		p	
		Milán <i>Media ± DS</i>	Expandido <i>Media ± DS</i>		
<b>Postoperatorio Precoz (UCI)</b>					
Ventilación Mecánica (horas)		32,8 ± 70,5	18,2 ± 17,2	ns	
Días de estancia en UCI		5,4 ± 6,9	5,8 ± 6	ns	
Requerimiento de Prostaglandinas en UCI		11	3	ns	
Disfunción Primaria	100	6	2	ns	
Bolos de corticoides		1	1	ns	
Complicaciones cardiovasculares		8	0	ns	
Complicaciones renales		23	11	ns	
Complicaciones respiratorias		37	18	ns	
<b>Postoperatorio temprano (planta)</b>					
Rechazo		11	9	ns	
Tipo de Rechazo		Agudo	8	6	ns
		Crónico	3	3	
Trombosis Arterial	100	6	2	ns	
Retrasplante Hepático		8	4	ns	
Días de Estancia Hospitalaria		23,8 ± 15,9	27,5 ± 17,5	ns	
<b>Complicaciones Quirúrgicas</b>					
Complicación mayores a Clavien ≥3a	100	14	5	ns	
<b>Resultados alejados</b>					
Recidiva Tumoral Injerto	100	5	4	ns	
Recidiva de VHC		5	3	ns	

Abreviaturas: UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VHC: Virus de la Hepatitis C.

Tabla 6.2: Resultados del análisis descriptivo de los Receptores (Postoperatorio). N = 100.

Variables	N	Grupos de Estudio		p
		Milán <i>Media ± DS</i>	Expandido <i>Media ± DS</i>	
<b>Parámetros analíticos a las 24 hs</b>				
GOT (U/L)		693,2 ± 85	765,5 ± 89	
GPT (U/L)		508 ± 51	562,9 ± 68	
Fosfatasa Alcalina (U/L)	97	43,75*	58,18*	ns
GammaGT (U/L)		106 ± 18	142,1 ± 23	
Bilirrubina total (mg/dL)		3,1 ± 2	3,9 ± 2,3	
Actividad de Protrombina (%)		52,6 ± 14	49,1 ± 15,7	
<b>Parámetros analíticos al alta de UCI</b>				
GOT (U/L)		107,9 ± 79,2	107,7 ± 99,7	
GPT (U/L)		255,3 ± 215	243,2 ± 197	
Fosfatasa Alcalina (U/L)	92	133 ± 108	147,2 ± 84	ns
GammaGT (U/L)		28,2*	39,6*	
Bilirrubina total (mg/dL)		2,4 ± 0,9	1,9 ± 1,6	
Actividad de Protrombina (%)		76 ± 16,1	77,6 ± 13,9	
<b>Parámetros analíticos al alta hospitalaria.</b>				
GOT (U/L)		28,6 ± 22,8	44,7 ± 9	
GPT (U/L)		75 ± 10	63,8 ± 51,3	
Fosfatasa Alcalina (U/L)	89	165,3 ± 149	206,2 ± 175	ns
GammaGT (U/L)		221 ± 189	304,3 ± 212	
Bilirrubina total (mg/dL)		1,6 ± 0,9	2,3 ± 0,8	
Actividad de Protrombina (%)		84,3 ± 10,9	83,1 ± 15,7	

Obs: \* U de Mann-Whitney

Abreviaturas: GOT: Aspartato Aminotransferasa, GPT: Alanina Aminotransferasa, GammaGT: gammaglutamil transferasa.

#### 4.4 Estudio de la Anatomía patológica del explante hepático

Una visión esquemática y comparativa de este apartado puede observarse en la Tabla 7.

**Numero de nódulos:** Se ha observado una media global de 2,6 nódulos por hígado explantado, encontrando una diferencia significativa entre los grupos de estudio ( $p < 0,05$ ).

**Tamaño del nódulo dominante:** La media global fue de  $28,4 \pm 15,8$  mm. No se han visto diferencias significativas entre ambos grupos de estudios.

**Suma del tamaño de todos los nódulos viables encontrados:** La media global fue de  $42,7 \pm 29,9$  mm, encontrando una diferencia significativa entre los grupos de estudio ( $p < 0,05$ ).

**Invasión biliar:** Se ha observado en un caso del grupo Milán.

**Invasión neural:** Se ha observado en 2 casos, ambos en el grupo Milán.

**Invasión vascular microscópica:** Se ha observado en 26 pacientes (26%), sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de estudio.

**Trombosis portal en el explante:** Se ha observado en 6 casos, 4 de ellos en el grupo Milán y 2 en el grupo Expandido, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de estudio.

**Grado de diferenciación de Edmondson-Steiner:** De las 86 muestras estudiadas; en 13 casos (16%) fueron de grado I; en 60 (68%), fueron de grado II y en 12 casos (16%) fueron de grado III. No se ha descrito ningún caso de grado IV. No se han visto diferencias significativas entre ambos grupos de estudios.

**Respuesta anatomopatológica a las TLR:** De las 86 muestras estudiadas, 39 pacientes (42%) han tenido una buena respuesta (mayor al 80%); 31 pacientes (34%), han tenido una respuesta intermedia (del 20 al 80%), y en 16 casos, escasa o nula (menor a 20%). Hubo una mayor proporción de pacientes del grupo Expandido (15 de 29) que han tenido una respuesta intermedia en comparación con los del grupo Milán (16 de 71), con significancia estadística ( $p < 0,05$ ).

Tabla 7: Resultados de la Anatomía Patológica del explante. N = 100.

Variables	N	Grupos de Estudio		p
		Milán	Expandido	
		Media ± DS	Media ± DS	
<b>Nódulo tumoral</b>				
Tamaño del Nódulo dominante (en mm)	93	27,2 ± 20,5	35,6 ± 12,3	ns
Suma de tamaño aproximada de nódulos en explante		33,4 ± 19,4	69,1 ± 33,7	0,00
Nº de nódulos en el explante		68	14	
(agrupado)		3	15	0,00
Nº de nódulos en el explante (cuantitativo)*		1,5	5,7	0,01
Grado de Diferenciación de Edmondson-Steiner		11	2	
	85	53	7	ns
		8	4	
Invasión microvascular		17	9	ns
Invasión biliar	86	1	0	ns
Invasión neural		2	0	ns
Respuesta Patológica a la Terapia Puente		12	4	
	86	16	15	0,04
		31	8	
<b>Resto del explante</b>				
		2	1	
Parénquima Hepático	96	65	26	ns
		1	0	
		0	1	
Trombosis portal en el explante	80	4	2	ns

Obs: \* U de Mann-Whitney

Abreviaturas: NASH: Non-alcoholic Steatohepatitis (Esteatohepatitis No Alcohólica)

#### **4.5 Resultados de la Regresión Logística**

Una visión esquemática y comparativa de este apartado puede observarse en la Tabla 8

La variable de Suma de tamaño de los nódulos del explante han sido la única con factor de asociación y correspondencia al grupo expandido, siendo éste de 1,093 respecto al grupo Milán.

Del resto de las variables expuestas en la tabla, no se observa ninguna tendencia o factor de riesgo.

## Trasplante Hepático por Hepatocarcinoma dentro y fuera de los Criterios de Milán

Tabla 8: Variables significativas en el análisis descriptivo y Regresión Logística entre ambos grupos de estudio. n = 100

Variables		Univariante				Regresión Logística			
		n	Grupos de Estudio		p	p	HR	IC 95%	
			Milán (n=71) ( $\bar{x} \pm DS$ )	Expandido (n=29) ( $\bar{x} \pm DS$ )				Lim. Inferior	Lim. Superior
Del Donante									
Donor Risk Index (DRI)		100	2,1 ± 0,4	1,9 ± 0,4	0,02	ns	-	-	-
Del Receptor									
VHC		100	30	19	0,05	ns	-	-	-
Cantidad TACE en números		74	1,1 ± 0,9	1,8 ± 1,3	0,01	ns	-	-	-
Respuesta Radiológica a TLR	completa	74	22	4	0,01	ns	-	-	-
	parcial		26	8					
	nula		7	12					
Everolimus		100	3	5	0,04	ns	-	-	-
Anatomía patológica del explante									
Suma de tamaño de nódulos (mm)		93	33,4 ± 19,4	69,1 ± 33,7	0,00	0,013	1,093	1,019	1,172
Nº de nódulos (agrupado)	Menos que 4	93	25	14	0,00	ns	-	-	-
	4 o mas		0	8					
Nº de nódulos (cuantitativo)		85	0,92 ± 0,7	5,1 ± 6,7	0,01	ns	-	-	-
Respuesta Patológica a la TLR	Menor a 20%	86	12	4	0,04	ns	-	-	-
	del 20 al 80%		16	15					
	Mayor a 80%		31	8					

Abreviaturas: *CMV*: Citomegalovirus, *VHC*: Virus de la Hepatitis C, *TACE*: Transarterial Chemoembolization, *TLR*: Terapias locorreregionales.

## 4.6 Análisis de Supervivencias

### 4.6.1 Supervivencia del injerto hepático:

Como se puede observar en la figura 3, se obtuvo una mediana de  $24,48 \pm 21,1$  meses (0 – 77). Aunque en la Tabla 9 y Figura 3 se puede observar una diferencia de supervivencia entre ambos grupos de estudio, desde un 9% al primer año, hasta un 23% a los 5 años, a favor del grupo Milán, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio.

Entre las variables del donante, hemos observado, aunque en un solo paciente, del grupo Milán, que la positividad de anticuerpos para el VHC, ha tenido un impacto negativo de 2,69 veces sobre la supervivencia ( $p \leq 0,05$ ).

Entre las variables preoperatorias, en la regresión de Cox, hemos observado que el hecho de haber sido sometido a una Radiofrecuencia ha significado un riesgo de 5,9 veces la posibilidad de pertenecer al grupo Expandidos, sin asociarse al grupo Milán ni a la muestra global.

De las variables Intraoperatorias, en la regresión de Cox, la colocación de tubo de Kehr ha significado una asociación al grupo Milán y de forma global.

El Síndrome Postreperfusión, tanto en el análisis de Medias de Supervivencias (tabla 10) como en la Regresión de Cox (tabla 11), y pertenecer al grupo Expandidos ha tenido un impacto negativo en la supervivencia, con un riesgo de 2,69 veces sobre la supervivencia del injerto. ( $p \leq 0,05$ ).

Como variables de funcionamiento precoz de injerto, hemos observado que la Disfunción primaria y la necesidad de prostaglandinas en UCI, han tenido un impacto negativo en la supervivencia del injerto, siendo la Infusión de Bolos de corticoides un factor de protección en el grupo Milán y en la muestra global ( $p \leq 0,05$ ).

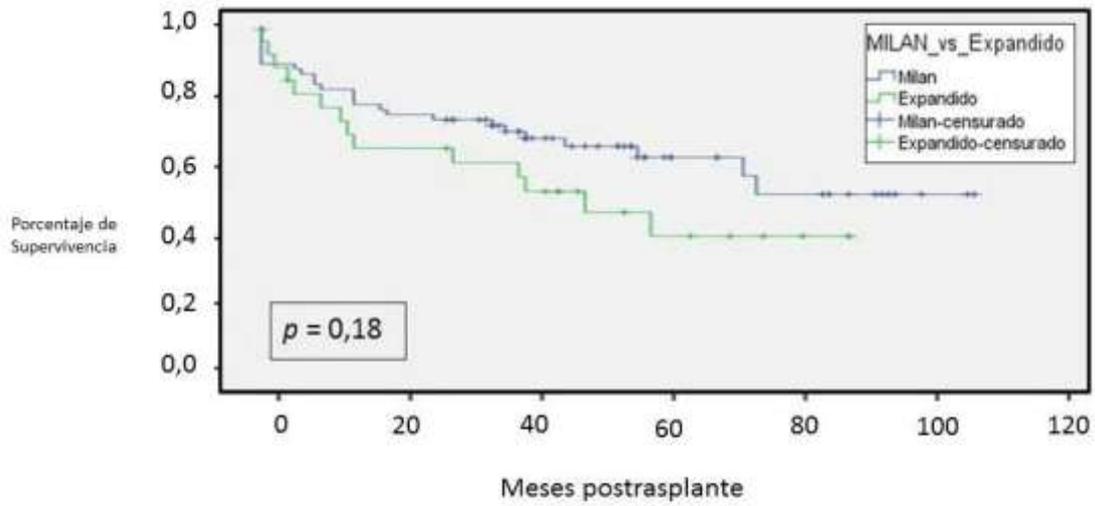
Las complicaciones quirúrgicas de categoría igual o mayor a 3ª de la Clasificación de Clavien-Dindo, han demostrado su impacto negativo, en la media supervivencia, al menos en el grupo Expandido ( $p \leq 0,05$ ).

De las variables de la Anatomía Patológica del explante, la Trombosis portal ha tenido un impacto negativo en la supervivencia de ambos grupos de estudio y en la muestra global. Por otro lado, en la regresión de Cox ha significado un factor de riesgo de 6,07 en el grupo Milán y de 3,21 en la muestra global ( $p \leq 0,05$ ).

La buena respuesta ( $\geq 80\%$ ) a la TLR, observada por un patólogo, ha sido asociada como un factor de protección con un impacto de 0,56 en el grupo Milán, siendo de 0,28 en la muestra global ( $p \leq 0,05$ ).

El hecho de excederse de los CM al momento del trasplante, se ha asociado con un impacto de 1,97 veces en la muestra global ( $p \leq 0,05$ ).

Figura 3: Supervivencia del Injerto entre ambos grupos de estudio. n = 100



Nº Pacientes en riesgo							
Meses Post-trasplante		0	20	40	60	80	100
Milan		71	54	37	17	11	2
Expandido		29	20	16	6	3	0

Tabla 9: Supervivencia actuarial del injerto. n = 100

Grupo de Estudio	Años postrasplante				
	1	2	3	4	5
Milán (n = 71)	82,9	75,6	72,5	66,6	63,2
Expandidos (n = 29)	73,8	66	61,9	53,6	40,9

Tabla 10: Medianas de supervivencias del injerto por grupos de estudio y Global. Análisis estadístico y variables significativas. n = 100

Variables		Grupos de Estudio		Global (n=100) ( $\bar{x} \pm SE$ ) (n)	Comparaciones Globales		
		Milán (n=71) ( $\bar{x} \pm SE$ ) (n)	Expandido (n=29) ( $\bar{x} \pm SE$ ) (n)		Log Rank (Mantel-Cox)	Breslow (Generalized Wilcoxon)	Tarone- Ware
Sxme Postreperusión	No	* (66)	49 ± 14,1 (26)	* (92)	0,03	0,01	0,01
	Si	37 ± 24 (5)	4 ± 3,2 (3)	4 ± 26,2 (8)			
Prostaglandina en UCI	No	* (63)	49 ± 11,5 (26)	* (89)	0,02	0,01	0,01
	Si	19 ± 17 (8)	29 (3)	29 ± 10,6 (11)			
Disfunción primaria	No	* (65)	49 ± 15,2 (27)	* (92)	0,02	-	0,04
	Si	37 ± 28,2 (6)	29 (2)	37 ± 6,3 (8)			
Clavien ≥ 3a	No	* (57)	49 ± 51,5 (24)	* (81)	-	0,05	-
	Si	* (14)	59 ± 16,6 (5)	49 ± 37,9 (19)			
Trombosis portal explante	No	* (63)	49 ± 18,5 (27)	* (90)	0,02	0,00	0,01
	Si	6 ± 4 (4)	39 (2)	8 ± 20 (6)			

\* Mediana de supervivencia no disponible debido a que la supervivencia fue mayor al 50% a la finalización del estudio.

## Trasplante Hepático por Hepatocarcinoma dentro y fuera de los Criterios de Milán

Tabla 11: Regresión de Cox de las variables significativas entre Grupos de Estudio y Global, en referencia a la supervivencia del Injerto. n = 100

Variables	Milán (n=71)				Expandidos (n=29)				Global			
	p	HR	95% IC para HR		p	HR	95% IC para HR		p	HR	95% IC para HR	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Del donante												
Donante AcVHC +	ns	-	-	-	ns	-	-	-	0,01	14,15	1,74	114,95
Del Receptor Pretrasplante												
Radiofrecuencia	ns	-	-	-	0,01	5,90	1,50	23,23	ns	-	-	-
Del Receptor Intraoperatorias												
Colocación de Kehr intraoperatorio	0,00	0,17	0,06	0,48	ns	-	-	-	0,00	0,22	0,09	0,58
Síndrome Postreperusión	ns	-	-	-	ns	-	-	-	0,03	2,61	1,09	6,26
Del Receptor Postoperatorias												
Prostaglandinas en UCI	ns	4,44	1,73	11,43	ns	-	-	-	0,02	2,69	1,18	6,12
Disfunción Primaria	ns	3,37	1,14	9,97	ns	-	-	-	0,03	2,95	1,14	7,65
Infusión de Bolos de corticoides en UCI	0,02	0,09	0,01	0,71	ns	-	-	-	0,03	0,20	0,05	0,83
Anatomía Patológica (AP) del Explante												
Trombosis portal	0,00	6,07	2,00	18,40	ns	-	-	-	0,02	3,21	1,24	8,32
Buena respuesta ( $\geq 80\%$ ) a la TLR	0,03	0,56	0,33	0,94	ns	-	-	-	0,03	0,28	0,09	0,87
Excede Milán	ns	-	-	-	ns	-	-	-	0,04	1,97	1,04	3,71

Abreviaturas: AcVHC: Anticuerpos del Virus de Hepatitis C, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, IAM: Infarto Agudo de Miocardio.



### 3.6.2 Supervivencia Global de los Pacientes

Como se puede observar en la figura 4, se obtuvo una media de supervivencia en el grupo Milán de  $44,4 \pm 28,6$  meses y en el grupo Expandidos de  $40 \pm 27,3$  meses. La mediana de supervivencia en el grupo Expandidos fue de 59 meses, no siendo valorable en grupo Milán. Aunque en la tabla 12 se puede observar una diferencia de supervivencia entre ambos grupos de estudio, desde un 9% al primer año, hasta un 19% a los 5 años, a favor del grupo Milán, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio.

Entre las variables del donante, hemos observado una asociación entre la positividad de anticuerpos para el VHC con un impacto negativo de 13,83 veces sobre la supervivencia ( $p \leq 0,05$ ).

Entre las variables preoperatorias, AFP pretrasplante mayor a 400 ha demostrado un impacto negativo en la mediana de supervivencia en ambos grupos de estudios y en la muestra global.

El hecho de haber sido sometido a una Radiofrecuencia, en la regresión de Cox, ha significado un riesgo de 6,6 veces en menor supervivencia en el grupo Expandidos, sin asociarse al grupo Milán ni a la muestra global.

El hecho de Indicación de Código Cero, ha significado un riesgo de 24,95 veces en la muestra global, no siendo significativa entre los grupos de estudio por separado.

De las variables Intraoperatorias, en la regresión de Cox, la colocación de tubo de Kehr se ha relacionado como un factor de protección en el grupo Milán.

El Síndrome Postreperfusión, tanto en el análisis de Medias de Supervivencias (tabla 13) como en la Regresión de Cox (tabla 14), ha tenido un impacto negativo en la supervivencia, con un riesgo de 3,09 en el grupo Milán y de 2,81 en la muestra global ( $p \leq 0,05$ ).

Como variables de funcionamiento precoz de injerto, hemos observado que el requerimiento de prostaglandinas en UCI, se ha relacionado con una mejor supervivencia en la muestra global y en el grupo Milán, observando un efecto inverso en el grupo expandidos (mayor supervivencia entre los que han requerido prostaglandinas).

En la Regresión de Cox, la Disfunción primaria del injerto ha significado un riesgo de 3,04 veces en el grupo Milán.

La Infusión de Bolos de corticoides un factor de protección en el grupo Milán y en la muestra global ( $p \leq 0,05$ ).

En el grupo Milán, hemos observado un impacto negativo de 8,72 veces en los pacientes con una trombosis arterial y de 3,07 en la muestra global.

El retrasplante ha tenido un impacto negativo en la supervivencia en el grupo Milán, no así en el grupo expandido, en el que hemos observado una mayor supervivencia entre los trasplantados.

Hemos observado un impacto negativo de 4,68 entre aquellos que han tenido una recidiva tumoral del injerto, siendo de 3,76 en la muestra global.

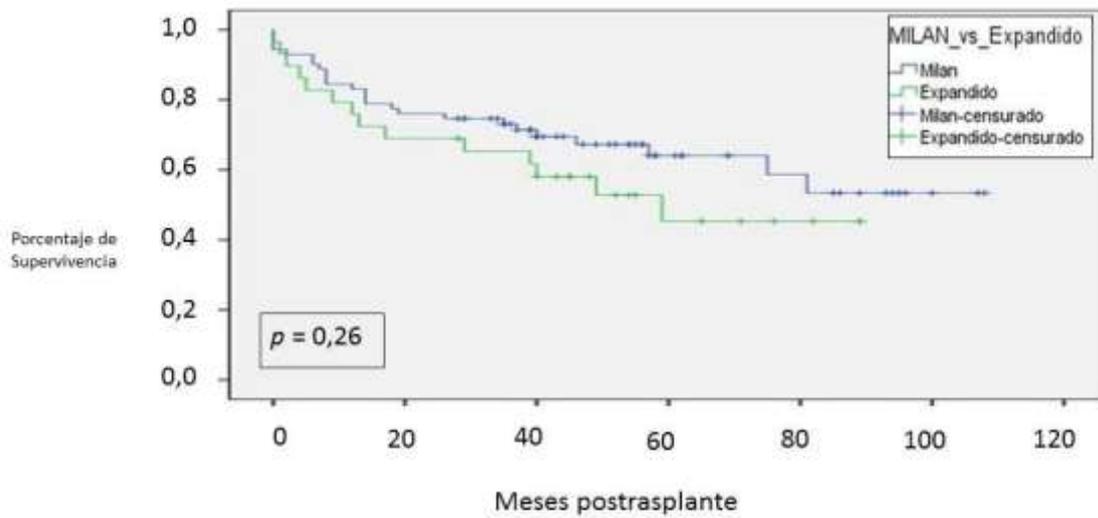
De las variables de la Anatomía Patológica del explante, la Trombosis portal ha tenido un impacto negativo en la supervivencia de ambos grupos de estudio y en la muestra global. Por otro lado, en la regresión de Cox ha significado un factor de riesgo de 6,79 en el grupo Milán y de 3,47 en la muestra global ( $p \leq 0,05$ ).

El parénquima Hepático normal en explante, se ha asociado como un factor de protección en la muestra global.

El hecho de excederse de los CM en la anatomía patológica, ha significado un riesgo de 1,91 en la supervivencia global.

La buena respuesta ( $\geq 80\%$ ) a la TLR observada en el explante, se asoció a un factor de protección de 0,56 en el Grupo Milán.

Figura 4: Supervivencia Global de los pacientes entre ambos grupos de estudio. n = 100



Nº Pacientes en riesgo

Meses Post-trasplante	0	20	40	60	80	100
Milan	71	52	37	17	10	2
Expandido	29	17	13	6	3	0

Tabla 12: Supervivencia actuarial Global. n = 100

Grupo de Estudio	Años postrasplante				
	1	2	3	4	5
Milán (n = 71)	83,1	76,1	73,1	67,3	64,1
Expandidos (n = 29)	75,9	69	65,3	58,1	45,3

Tabla 13: Medianas de supervivencias del Paciente por grupos de estudio y Global. Análisis estadístico y variables significativas.

n=100

Variables		Grupos de Estudio			Global (n=100) ( $\bar{x} \pm SE$ ) (n)	Comparaciones Globales		
		Milán (n=71) ( $\bar{x} \pm SE$ ) (n)	Expandido (n=29) ( $\bar{x} \pm SE$ ) (n)			Log Rank (Mantel- Cox)	Breslow (Generalized Wilcoxon)	Tarone- Ware
AFP pre trasplante mayor a 400	No	* (59)	* (26)	* (89)	0,03	-	-	
	Si	46 ± 32,5 (10)	9 (2)	40 ± 18,5 (12)				
Síndrome Postreperusión	No	* (66)	59 (26)	* (92)	0,02	0,01	0,01	
	Si	37 ± 38,3 (5)	4 ± 3,2 (3)	4 (8)				
Prostaglandinas en UCI	No	* (63)	59 ± 15,5 (26)	* (89)	0,05	0,02	0,02	
	Si	19 ± 21,2 (8)	* (3)	37 ± 14 (11)				
Retrasplante	No	* (63)	49 ± 15,4 (25)	* (88)	0,04	0,00	0,00	
	Si	6 ± 3,5 (8)	* (4)	32 ± 8,6 (12)				
Trombosis portal explante	No	* (63)	59 (27)	* (90)	0,01	0,00	0,00	
	Si	6 ± 4 (4)	39 (2)	8 (6)				

\* Mediana de supervivencia no disponible debido a que la supervivencia fue mayor al 50% a la finalización del estudio.

Abreviaturas: *AFP*: Alfafetoproteína; *UCI*: Unidad de Cuidados Intensivos.

## Trasplante Hepático por Hepatocarcinoma dentro y fuera de los Criterios de Milán

Tabla 14: Regresión de Cox de las variables significativas entre Grupos de Estudio y Global, en referencia a la supervivencia de los pacientes. n = 100

Variables	Milan (n=71)				Expandidos (n=29)				Global			
	p	HR	95% IC para HR		p	HR	95% IC para HR		p	HR	95% IC para HR	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Donante con AcVHC +	ns	-	-	-	ns	-	-	-	0,01	13,83	1,70	112,41
Radiofrecuencia	ns	-	-	-	0,01	6,60	1,67	26,11	ns	-	-	-
Indicacion deCodigo Cero	ns	-	-	-	ns	-	-	-	0,00	24,95	2,80	222,05
Colocación de Kehr intraoperatorio	0,00	0,17	0,06	0,47	ns	-	-	-	ns	-	-	-
Síndrome postReperfusión	0,04	3,09	1,06	9,02	ns	-	-	-	0,02	2,81	1,17	6,75
Disfunción Primaria	0,04	3,04	1,03	8,98	ns	-	-	-	ns			
Prostaglandinas en UCI	0,00	4,14	1,62	10,59	ns	-	-	-	0,05	2,28	1,00	5,19
Infusion de Bolos de corticoides en UCI	0,01	0,06	0,01	0,52	ns	-	-	-	0,02	0,19	0,05	0,81
Trombosis Arterial	0,00	8,72	3,08	24,71	ns	-	-	-	0,02	3,07	1,18	7,96
Retrasplante	0,00	6,31	2,41	16,53	ns	-	-	-	0,02	2,61	1,13	5,98
Recidiva tumoral en el Injerto	0,01	4,68	1,56	14,00	ns	-	-	-	0,00	3,76	1,70	8,31
Trombosis portal en el explante	0,00	6,79	2,24	20,55	ns	-	-	-	0,01	3,47	1,34	9,02
Parenquima Hepatico normal en explante	ns	-	-	-	ns	-	-	-	0,02	0,27	0,09	0,82
Excede Milan en la AP	ns	-	-	-	ns	-	-	-	0,05	1,91	1,01	3,60
Buena respuesta (≥80%) a laTLR en explante	0,02	0,55	0,33	0,92	ns	-	-	-	ns	-	-	-

Abreviaturas: *AcVHC*: Anticuerpos del Virus de Hepatitis C, *UCI*: Unidad de Cuidados Intensivos, *IAM*: Infarto Agudo de Miocardio.

### 3.7 Mortalidad de la serie

Al momento del cierre de la recogida de datos, el 1 de marzo del 2020, se registraron 39 fallecidos en la serie, con una media de seguimiento de 35,1 meses de seguimiento y con un seguimiento mínimo de 28 meses desde el último trasplantado hasta el cierre del análisis.

Globalmente, la causa de éxitus más frecuente en el postoperatorio precoz fue la sepsis de origen abdominal en 5 casos, seguida de las complicaciones vasculares del injerto en 3, todos ellos retrasplantados. Otras causas precoces menos frecuentes fueron Reacción Transfusional y el Fallo primario del injerto, en un caso cada uno.

En el postoperatorio diferido han fallecido 9 pacientes por Progresión de la Enfermedad debido a recidiva tumoral; de ellos, 8 en el injerto hepático y uno por diseminación ganglionar retroperitoneal. Hubo un éxitus por recidiva del VHC sin tumor objetivable.

Un tercer grupo de mortalidad, se encuadra dentro de las complicaciones de la inmunosupresión; se ha observado 1 fallecido por de Tumor *de Novo* (glioma cerebral de alto grado). Hemos observado un caso de Leucoencefalopatía multifocal y otro con una neoplasia de pulmón conjuntamente a una Hepatitis Aguda por VHB *de Novo* por un donante VHB (+). Tres pacientes han fallecido por infecciones oportunistas, un paciente por una progresión de un Cáncer de Hipofaringe diagnosticado y tratado previamente al TH, un caso de rechazo crónico.

Hemos tenido un fallecido por un fallo cardíaco secundario a un Infarto Agudo de Miocardio.

Observando las diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a las causas de éxitus, llama la atención que la Progresión de la Enfermedad es proporcionalmente más frecuente en el grupo Expandidos siendo el 33%, mientras en el grupo Milán es de tan solo el 16%. En el resto de las causas, no existe una importante diferencia.

Tabla 15: Mortalidad hasta el cierre del estudio, 1° de marzo del 2020.

N = 100.

Causa de Éxito	Grupo de Estudio	
	Milán	Expandido
Sepsis origen biliar - abdominal	3	2
Complicación vascular del injerto	3	0
Recidiva VHC	1	2
progresión enfermedad	5	5
Tumor de Novo	1	0
Complicaciones inmunosupresión	5	0
Reacción Transfusional (TRALI)	1	0
Fallo primario injerto	1	0
Shock séptico sin foco y FMO	1	1
Fallo cardiaco	2	0
progresión Ca hipofaringe previo al TH	0	1
Rechazo crónico	1	1
Hepatitis ag VHB + Tu de Novo	1	0
Infección respiratoria	0	1
Anoxia cerebral post-PCR	0	1
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>14</b>

Abreviaturas: *VHC*: Virus de la Hepatitis C; *TRALI*: Transfussion

Related Acute Lung Injury (Lesión pulmonar aguda producida por

transfusión); *FMO*: Fallo Multiorgánico; *Ca*: Cáncer; *VHB*: Virus de la

Hepatitis B. *Post-PCR*: Post-Parada Cardiorrespiratoria.





## **5. DISCUSION:**

## 5.1 Aplicación de los Criterios de Milán y los intentos de su expansión

Es indudable el impacto del Hepatocarcinoma en la carga sanitaria, evidenciada en múltiples reportes sanitarios de varias regiones del mundo. Es universalmente reconocida la importancia del diagnóstico precoz para obtener buenos resultados, como lo demuestran las diversas guías de práctica clínica, como las de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(258), la de la European Society for Medical Oncology(ESMO)(259) y la de la European Association for the Study of the Liver (EASL)(260).

Todas ellas coinciden en que el manejo inicial terapéutico del HCC, se debe basar el diagnóstico en hallazgos de las pruebas de imagen (TAC o RM) ante aparición de nódulo sospechoso por ecografía en el contexto de elevación progresiva de la AFP en pacientes de alto riesgo (cirrosis, infección crónica por VHB o antecedentes previos de HCC), sin que se requiera de forma obligatoria una confirmación histológica, considerándose ésta, en pacientes de bajo riesgo de HCC y/o con comorbilidades no malignas y ante la elevación de otros marcadores tumorales (CEA o Ca19.9) en el contexto de lesiones sospechosas que no cumplen todos los criterios radiológicos de HCC(258–260). Aun así, es importante destacar que para diagnóstico definitivo, las pruebas de imagen de parénquima hepático, aun con elevada sensibilidad y especificidad, no ofrecen la seguridad diagnóstica del examen anatomopatológico.(46)

El hecho de que la indicación sea mediante algoritmos dinámicos que incluyan características clínicas, analíticas y radiológicas, permite una cierta flexibilidad a las diversas y complejas situaciones(64,261,262). Como lo habíamos comentado antes, la resección quirúrgica, el trasplante, la ablación, la quimioembolización Transarterial(61,79–81), y los inhibidores de Tirosinasa sorafenib(82–84), lenvatinib(85,86) y regorafenib(87) son tratamientos con beneficio comprobado de supervivencia. Entre ellas, las opciones curativas son la resección quirúrgica y el TH, considerándose también las terapias ablativas en lesiones pequeñas(258).

Respecto a la resección quirúrgica, es el tratamiento de elección para el HCC en pacientes sin cirrosis, o en todo caso compensada y bajo una cuidadosa evaluación, mediante la tasa de retención de verde de indocianina, como lo hacen los grupos japoneses(93), o la presión portal y la bilirrubina, utilizadas en Europa y EE UU(46).

Aunque la mayoría de los grupos restringe la indicación de resección a pacientes con un solo tumor, ya que la multifocalidad se asocia con una mayor tasa de recurrencia y una supervivencia alterada, siempre y cuando se realice una valoración exhaustiva intraoperatoria a fin de ofrecer otras opciones, como trasplante, ablación(71,98–101) o quimioembolización(100,102). El tamaño del tumor no es un factor limitante, pero el riesgo de invasión y diseminación vascular aumenta con el diámetro(103). Por ello, la proporción de candidatos quirúrgicos es del 5-10%.

Otros aspecto de interés son el abordaje laparoscópico, menos invasivo y con una supervivencia similar a largo plazo y una menor morbilidad peroperatoria en comparación con el abordaje abierto(104).

Según algunas publicaciones, la recidiva tumoral en el injerto, aparece en el 70% de los casos a los 5 años(105–107). Aunque no existe una definición clara del tiempo de corte, una recidiva temprana o tardía, esta última se menciona comúnmente para representar el HCC de Novo en el implante. Es allí donde entra el TH como alternativa, tanto “Ab initio” si existen factores de riesgo en la pieza quirúrgica(109,263), como “de rescate” si ya se produjo tal recidiva(184,264).

En comparación con otras terapias, se asume que el TH es el tratamiento más efectivo ya que podría curar simultáneamente el tumor y la cirrosis subyacente, aunque la principal limitación es la escasez de donantes.

En ese sentido, los CM (110) (CM), consistentes en un solo nódulo  $\leq 5$  cm o hasta tres nódulos  $\leq 3$  cm, son el punto de referencia para ofrecer la mejor supervivencia tras el trasplante hepático en el HCC, es decir, igual o mayor al 70% a 5 años con una tasa de recurrencia  $<10$ -15%(110,111) y han representado una parte crucial en el desarrollo del TH (46,59,110,141). La aplicación de estos criterios en la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) demostró ha tenido éxito en la asignación de la prioridad de la lista para los pacientes con HCC (265) y se han incluido en las guías de práctica pretrasplante de la clasificación *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC), y en las guías de *American Association of the Study of the Liver Diseases* (AASLD) y de la *European Association of the Study of the Liver- European Association for Research and Treatment of Cancer* (EASL-EORTC) (46,266).

Además, se han implementado políticas con el objetivo de priorizar a los pacientes más enfermos, pero el único método eficaz para evitar la espera es aumentar el número de donantes disponibles(111).

Debido disponibilidad limitada de órganos, al menos en EEUU y Europa, en los que es más frecuente el uso de injertos procedentes de donantes cadavéricos, en un inicio se han utilizado criterios restrictivos para limitar el trasplante a pacientes con HCC que tengan probabilidades de tener mejores resultados(73). Sin embargo, varios grupos han propuesto diferentes expansiones a estos criterios, con una razonable esperanza de vida después del TH, aunque a expensas de un aumento del riesgo de recurrencia tumoral(64,74,112), considerando que aproximadamente el 25% de los pacientes que los cumplen presentan un HCC excedido de Milán en la histología del explante(267–269), con un riesgo de 10% al 15% de recurrencia después del TH(248,270,271), ya que se ha observado mayor proporción de invasión vascular microscópica y/o satélites en dichos explantes. En nuestra muestra, de los 9 casos de recidiva tumoral (9%), 5 fueron del

grupo Milán (7%) y 4 del grupo expandidos (18%) ( $p=ns$ ) (Tabla 6.1). Entre esos 9 pacientes, la proporción de invasión vascular en el explante entre ambos grupos de estudios fue de 17 (24%) vs 9 casos (28%) (Tabla 7) ( $p=ns$ ). Cinco de los 9 pacientes han tenido la recidiva antes del año y 4 después. De los 71 pacientes dentro de los CM, 9 (12%) han sido expandidos en la AP del explante. Por el contrario, de los 29 expandidos, solo 7 estaban dentro de dichos criterios en la histología del explante ( $p=ns$ ).

Por otro lado, algunos estudios con pacientes que no cumplían los CM han publicado una supervivencia global a 5 años mejor que la tasa mínima aceptable del 50% propuesta por las guías (64,69), entre ellos la Conferencia Internacional de Consenso sobre el TH para el HCC que se celebró en Zúrich en 2010 que había recomendado reservar el TH para los pacientes que tuvieran una supervivencia esperada comparable a la de los pacientes sin HCC(140). En todo caso(142), la finalidad es el equilibrio entre el beneficio de supervivencia de los pacientes más allá de los CM y el daño causado por el retraso del TH a los pacientes en LE(65,111,221,272). En nuestro caso, hemos observado una supervivencia del 64,1% a los 5 años del grupo Milán y del 47% en el grupo Expandidos ( $p=ns$ ). Aunque se ha visto un mayor tiempo en LE para los pacientes del grupo expandidos de  $5,5 \pm 6,3$  vs  $7,8 \pm 6,3$  meses (tabla 5) ( $p=ns$ ), ello puede ser atribuible a la mayor proporción de pacientes sometidos a TLR para Infraestadificación, 58 pacientes del grupo Milán (81%) y 27 del grupo Expandidos (92%) ( $p=ns$ ).

Las directrices de la EASL-EORTC sobre el manejo del HCC no recomiendan la expansión de los criterios (163), aunque reconocen que si se enmarcan dentro de los Criterios Up to Seven, los resultados son similares, de la misma manera que la SETH ha reconocido en su última reunión de consenso(273). A pesar de que esta tesis va enfocada a comparar dos grupos (Milán y Expandidos), si ampliáramos hipotéticamente la muestra a 86 pacientes que cumplieron los Criterios Up to Seven, comparando con los 14 casos que excedieron dichos criterios, la supervivencias globales a los 5 años serían del 60,6% vs 45% respectivamente ( $p=ns$ ), lo que podría justificar dicha expansión.

Según un estudio inicial de 95 pacientes durante el proceso de registro de casos en esta tesis(81), con el objetivo de evaluar las tasas de supervivencia y determinar el impacto de las TLR, hemos observado 11 casos (13%) que excedieron los CM pero se encuadraron dentro de los Criterios “Up to Seven”. Con una mayor tasa de sexo masculino (91%), con una media global de  $54,7 \pm 8,7$  años, un TLE medio de 279 días, la mayoría de ellos (54%) con cirrosis por VHC, Child A en el 91% de los casos, con un MELD medio de 9,6 (rango de 6 a 16). Luego de haber sido sometidos a TLR; diez (91%) a TACE y uno a una sesión de RF (9%); según la escala del mRecist, 3 (27%) ha obtenido una respuesta radiológica completa, 6 pacientes (54%) una respuesta parcial, un caso con estabilidad de la lesión y 1 con progresión tumoral. Con una

mediana de seguimiento de 20,1 meses (rango de 1 a 55). La supervivencia al año del TH fue del 75%, mientras que después 4 años esa tasa disminuyó al 25%. Hemos observado que el subgrupo con dos o más TACE mostró una supervivencia más larga, tanto del paciente como del injerto ( $p < 0.05$ )(81).

No hay un acuerdo universal sobre el método óptimo para la infraestadificación, los criterios de selección y si esto debe impactar en la priorización de un injerto o no. Tampoco se conocen los factores que predicen una reducción exitosa de las TLR antes del TH(91,162,255,274,275). Dicha heterogeneidad de respuesta también se observó en nuestra muestra, en la que según el registro de 79 de los casos de nuestra serie según los criterios Recist, 26 han tenido respuesta completa (32%), 34 parcial (43%) y 19 nula (25%). No hubo diferencias significativas respecto a los grupos de estudio ni al tipo de TLR realizada.

La razón de las diferentes recomendaciones entre las principales guías EASL(46), AASLD(276) y APASL(277)) radica en las diferencias regionales en cuanto a la disponibilidad de modalidades de tratamiento y prototipos de TH, mientras que no hay datos suficientes para recomendar una forma de tratamiento sobre otra(278).

Las directrices de la AASLD recomiendan la observación radiológica de seguimiento en lugar de TLR a pacientes con HCC menores a 2 cm en LE. La APASL y la EASL recomiendan el TH como tratamiento de primera línea para los pacientes Child-Pugh B y C, con tumores dentro de los CM.

En cuanto a la TLR, las directrices de la NCCN y la AASLD las recomiendan en pacientes dentro de los CM para disminuir la progresión de la enfermedad y el subsiguiente abandono de la lista de espera, o en casos de tumores más grandes sin afectación vascular, que no son candidatos para la resección o el trasplante. Sin embargo, considera que si hay una buena respuesta a la TLR con infraestadificación y cumplimiento de los CM, se podría plantear el TH(69,74,163,258,275,279). A pesar de que no se ha demostrado la eficacia de este tratamiento a, el análisis de costo-efectividad apoya el uso de terapias locorregionales cuando el tiempo esperado de espera excede los 6 meses, con el objetivo de retrasar la progresión del tumor(66,111). De las 86 muestras estudiadas, 39 pacientes (42%) han tenido una buena respuesta (mayor al 80%); 31 pacientes (34%), han tenido una respuesta intermedia (del 20 al 80%), y en 16 casos, escasa o nula (menor a 20%). Hubo una mayor proporción de pacientes del grupo Expandido (15 de 29) que han tenido una respuesta intermedia en comparación con los del grupo Milán (16 de 71), con significancia estadística ( $p < 0,05$ ).

La administración de los DAA con tasas del 90% de negativización del VHC, están cambiando las características de la LE para TH (280). En los últimos informes del registro de trasplantes de

los Estados Unidos, el VHC ya no era la principal indicación del TH, siendo superada por el HCC y la ingesta de alcohol(155). Además, los datos publicados recientemente han mostrado una mejora continua de las tasas de supervivencia post-trasplante respecto a los pacientes que eran tratados con interferón(155).

Otra cuestión a considerar es si la indicación de TH a un paciente con HCC debe depender sólo de criterios rígidos, como "tamaño y número" o debe ser una decisión dinámica en la que la expansión más allá de los CM podría ser una opción, dependiendo de otras características como los tiempos en LE y la disponibilidad de donantes según la región geográfica que realiza el TH. La decisión de ampliar los criterios también dependería de la supervivencia mínima aceptable por parte de cada comunidad de trasplantes(69) y dependiendo de la dinámica de la LE(111,115). En 2009 se propuso un modelo de pronóstico conocido como "Metroticket"(112), basado en la estimación post-trasplante de las probabilidades de supervivencia relacionadas con el estadio histológico que podría desempeñar un papel en el proceso de asignación regional de órganos, sin embargo, tanto el modelo de selección dicotómico como el continuo sólo predicen el resultado posterior al trasplante, sin tener en cuenta las perspectivas de supervivencia del paciente sin el trasplante, las diferencias geográficas o la proporción de pacientes con y sin HCC en cuanto a los tiempos en lista de espera.(141,281).

Los criterios que incluyen los niveles de AFP, donde los pacientes con valores  $\geq 1000$  ng/dL están excluidos para el TH(113,275,282) y el volumen total del tumor en lugar del tamaño y número del tumor mejoran el valor predictivo dentro y más allá de los CM, aunque el "análisis por intención de tratar" mostró resultados estadísticamente inferiores debido a las tasas de abandono de la lista de espera(53,113,114). En nuestra serie, de los 12 pacientes (12%) que han tenido un pico de AFP pretrasplante superior 400 ng/dL, 10 fueron del grupo Milán (14%) y 2 del grupo expandidos (10%)(p=ns). De estos 12 pacientes, 9 superaron los 1000 ng/dL de AFP pretrasplante, todos ellos sometidos a TLR (uno de alcoholización) con disminución a niveles inferiores a 400 ng/dL antes del trasplante, excepto en dos de ellos, en los que se observó una recidiva tumoral en el injerto, a los 10 y a los 23 meses respectivamente.

Se considera que PIVKA-II tiene una más alta precisión diagnóstica, y su combinación con la AFP puede mejorar la sensibilidad de diagnóstico. Ito y otros, de la Universidad de Kyoto, también incorporaron el PIVKA-II y definieron sus propios criterios obteniendo tasas de supervivencia superiores al 80%(283). En el resto de los casos, el uso conjunto puede predecir muy bien la recurrencia, el uso de marcadores séricos como la AFP puede ser poco fiable en alrededor del 30% de los pacientes (284). En nuestra muestra, hemos obtenido una media del pico de la AFP de 46,2 ng/dl en el grupo Milán y de 54,4 en el grupo de Criterios Expandidos, no siendo significativa la diferencia entre grupos.

Varios líquidos y tejidos biológicos se han usado biomarcadores para predecir el comportamiento de los tumores. Entre ellos, estudios recientes han examinado las mutaciones genéticas y la proteína expresión de TP53, RET, glicán-3, TERT,  $\beta$ -catenin, y la presencia de los marcadores de células progenitoras CD133, CD44, CD90, EpCAM, y otros, en el pronóstico del HCC (285,286). En nuestra muestra, se han descrito solo 3 casos de Glupican-3 y uno de EpCAM en los informes de anatomía patológica, lo cual no nos permite realizar un análisis sobre las variables biológicas de nuestros casos. En todo caso, nada descarta de que podamos ampliar análisis retrospectivos a las muestras que aún se conservan en nuestro banco que nos puedas aportar más información al respecto.

La estrategia de utilización de Donantes Vivos, cuya experiencia procede principalmente de países asiáticos, ha demostrado resultados equiparables expandiendo los CM sin afectar la LE convencional. Sin embargo, presenta dos cuestiones importantes; el riesgo para el donante(152) y la otra es la tasa de recurrencia del 30% en población asiática(237,287,288), en comparación a occidente que es del 15% aproximadamente. Aunque con la mayor prevalencia de VHC, de EHNA, con menores tasas de infección por el VHB(165), estas variaciones se podrían justificar diferencias en las características de la biología tumoral, manejo del HCC previo al trasplante y el tiempo en LE.

### **5.2 Variables de los Donantes**

Hemos analizado los datos de 100 donantes realizados, no incluyendo a los donantes de los retrasplantes.

Hemos observado que la única variable significativa en el análisis Univariante fue el Donor Risk Index, siendo de  $2,1 \pm 0,4$  en el Grupo Milán y de  $1,9 \pm 0,4$  en el grupo Expandido ( $p=0,02$ ). La justificación a dicha diferencia podemos observarla en la Tabla 3, hallando en el Grupo Milán una mayor edad media de los pacientes, un mayor tiempo medio de isquemia fría, una mayor proporción de DCD (15 vs 4), de donantes de sitios remotos al propio centro (84% de los injertos fuera de la región de Murcia, el 70% de los regionales y solo el 50% de los injertos del propio centro). De los criterios incluidos en dicho puntaje, no hemos obtenido datos de la raza de los donantes, por lo que hemos considerado a todos como blanca, por ser la amplia mayoría de la población étnica de España. Por otro lado, hemos considerado a todos los injertos como “completos” debido a que en nuestro centro no se realizan injertos parciales.

Como no hemos tenido variables de los donantes significativas de la regresión Multivariante, haremos un énfasis en los temas de los dos artículos publicados que emanan de esta tesis. La edad de los donantes y DCD como factores de impacto en los resultados y supervivencia de los pacientes y del injerto

En referencia a la edad de los donantes, hemos observado una media en el grupo Milán de 69,7  $\pm$  13 años y en el grupo Expandido de 68,1  $\pm$  15,3 años, sin hallar diferencias significativas.

Tomando un punto de corte en 75 años de edad, 52 donantes (52%) fueron mayores y 48 (48%) menores. Desde los primeros casos de la serie, los mayores a 75 representaron anualmente el 40% de los donantes hasta el 2013; invirtiéndose dicha proporción desde el 2014 hasta el 2017, en la que ascendió al 60%.

Según el RETH del 2018(289), a nivel nacional, el uso de injertos procedentes de donantes mayores a 75 años ascendió desde el 2% antes del año 2000 al 20,1% en el periodo del 2016 al 2018, coincidiendo con el descenso del uso de injertos jóvenes en el mismo periodo de tiempo. Se ha cuestionado el uso de injertos hepáticos procedentes de donantes años por la vulnerabilidad de los injertos ancianos a la lesión por Isquemia-Reperusión y por prolongados periodos de isquemia fría(290). En un estudio realizado en nuestro centro, en el que se publica una experiencia usando injertos de donantes mayores a 75 años de edad en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma asociados a cirrosis hepática, se logró una buena función del injerto después de un seguimiento de 2 años(291). Otro de los estudios publicados por nuestro centro y relacionado con esta tesis(292), comparó la muestra de 100 pacientes trasplantados separando en 3 grupos según las edades de los donantes, en menores de 65, otro de 65 a 79 años y el último con 80 años o mayores. En éste no se han visto diferencias significativas en la supervivencia global de los pacientes ni del injerto a los 1, 3, y 5 años del trasplante.

En otros estudios se ha planteado la posibilidad teórica de transmisión de neoplasias ocultas (293). En la presente tesis, de los 6 casos de Tumores *de Novo*, 4 (72%) fueron receptores de injertos procedentes de donantes de 75 o más años de edad. Similar situación hemos observado entre en 7 de los 10 casos (70%) diagnosticados de progresión de la enfermedad (9 de ellos con recidiva tumoral en el injerto).

En otras publicaciones(294–296), se ha correlacionado con tasas más altas de disfunción primaria, algunas tasas de supervivencia aparentemente más bajas a mediano y largo plazo, y una menor calidad de vida en comparación con los resultados de la TH que utiliza injertos procedentes de menores de 60 años. En nuestra serie, de los 8 casos registrados de Disfunción primaria, no hemos observado diferencias significativas entre los que la padecieron y los que no.

Con una adecuada selección tanto del donante como del receptor, se han reportado excelentes resultados usando injertos septuagenarios(297). Como lo hemos publicado en un estudio (292), hemos tenido resultados similares a pesar de la edad, considerando de una cuidadosa selección de los donantes, como se pudo observar que en el grupo de donantes añosos no hubo ningún

caso de DCD, aunque se observó una tasa alta de HTA y Diabetes Mellitus en dicho grupo, sin observar diferencias en el tiempo de isquemia entre los grupos.

En este tipo de donantes es esencial garantizar la ausencia de otros factores de riesgo asociados, como la existencia de períodos de inestabilidad hemodinámica durante su estadía en la Unidad de UCI, alteraciones histopatológicas como esteatosis hepática, inflamación o fibrosis, o tiempos prolongados isquemia. En la serie de esta tesis, de los 15 donantes que han tenido esteatosis grado I la edad media fue de  $73,1 \pm 12$  años, en comparación con  $68,5 \pm 13,9$  años de los que no tuvieron, aunque sin significancia estadística.

En el artículo de Singhal y otros (298), utilizando datos de la OPTN/UNOS, los resultados obtenidos en pacientes trasplantados de hígado se estratificaron en 3 grupos según la edad: donantes mayores de 80 años ( $n=197$ ), donantes entre 60 y 79 años ( $n=4003$ ) y donantes y menores de 60 años ( $n=21.290$ ). Las tasas de supervivencia en el grupo de receptores de donantes octogenarios fueron del 75% y el 61% para el injerto y del 81% y el 69% para el paciente, respectivamente, y aunque los resultados fueron significativamente más bajos, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Clásicamente, los peores resultados se han asociado con la uso de donantes de edad avanzada para trasplante en pacientes con serología VHC-positiva. Esto está relacionado con el desarrollo de una mayor tasa de recurrencia del VHC, con una mayor presentación severa, que tiene un impacto negativo en el Tasas de supervivencia del injerto y del receptor. Algunos estudios tienen informó resultados similares dependiendo del estado del VHC y la edad del donante(227,299). Sin embargo, este aspecto probablemente se vuelven menos relevantes dada la introducción de un altamente terapia antiviral eficaz contra el VHC utilizada en nuestro hospital desde 2015. Al cerrar nuestra base de datos lista para su análisis, de los 12 pacientes con serología positiva para VHC, solo había 1 histológico recurrencia del virus en 1 paciente, que actualmente está en tratamiento la lista de espera para repetir TH.

La supervivencia del injerto en nuestra serie a 1 y 3 años fue 77% y 62%, respectivamente. Estos resultados coinciden con los resultados de TH con donantes octogenarios en español

Actualmente hay un debate en curso sobre el límite de edad en el que un donante puede ser rechazado para trasplante, aunque la tendencia no es rechazar un órgano solo por la edad avanzada de la donante.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios concluyentes para seleccionar los receptores más idóneos de injertos hepáticos de donantes mayores.

La inclusión de donantes tipo DCD, ha permitido aumentar el pool de donantes en la década del 2000 al 2010(300,301). Según el RETH, de una proporción menor al 1% de los donantes antes del año 2010, ésta ha ascendido hasta casi el 11% en el periodo del 2016 al 2018. En nuestra tesis, la proporción de donantes tipo DCD fue del 19%.

Algunos estudios recientes asocian el uso de este tipo de injertos con un aumento de complicaciones postoperatorias(302), así como menores tasas de supervivencia con DCD comparado con los receptores de injertos procedentes de Donantes tipo DBD (300,303,304). En un estudio reciente de nuestro centro(305), en el que se comparó la experiencia de 77 casos consecutivos de DCD extraídos con la técnica superrápida con un grupo control de DBD, los resultados de supervivencia de los pacientes y los injertos de donantes DCD no fueron inferiores a las obtenidos con el grupo DBD. Sin embargo, el costo de la DCD fue una mayor tasa de complicaciones biliares, incluida la colangiopatía isquémica. La edad del donante no fue un factor negativo.

A pesar de cumplir los CM, los receptores con HCC también tienen menos tasas de supervivencia a largo plazo(306). Sin embargo, el impacto de la donación tipo DCD sobre la supervivencia del cáncer no se han abordado claramente(307). En la serie de la presente tesis, de los 19 receptores de injertos procedentes de donantes DCD (15 del grupo Milán y 4 del grupo Expandidos), la media de supervivencia de los receptores de donantes de DCD fue de  $40 \pm 5,6$  meses en el Grupo Milán y de  $21 \pm 7$  meses en el grupo expandidos, sin significancia estadística. Aunque hubo una mayor prevalencia de complicaciones biliares (de las 15 descritas, 11 de receptores DBD y 4 del grupo DBD), vasculares (de las 9 descritas, 7 de receptores DBD y 2 del grupo DBD) ni retrasplantes (de los 12 descritos, 9 de receptores DBD y 3 del grupo DBD), en ningún caso se observó diferencias significativas.

A pesar de las dificultades en el manejo de la lista de espera para el TH, debido al riesgo de progresión del tumor, los receptores de HCC tienden a recibir hígados DCD(308–310). Como se demuestra en el último RETH(289), la tasa global de donación tipo DCD en el mismo periodo de esta tesis fue de casi el 11%, siendo en nuestro caso del 19% a modo global, pero si considerásemos que de los 100 pacientes de esta tesis, 46 fueron realizados antes de que se implantara en dicho programa en nuestro centro en febrero del 2015, la tasa ascendió al 35% de uso de injertos DCD (19 de los 54 casos restantes).

Con la hipótesis de que el TH con donantes DCD muestra resultados aceptables en pacientes seleccionados, hemos publicado un estudio(311) cuyo objetivo fue analizar las características, los resultados tempranos y la supervivencia al año después del TH considerando que el primer paciente con injerto tipo DCD de esta tesis ha sido en febrero del 2015, por lo que incluimos 18 pacientes con injertos DCD y los comparamos con un grupo control de 18 pacientes con injertos

procedentes de donantes tipo DBD, seleccionados tras un proceso de homogeneización de acuerdo a las edades de los donantes y receptores.

Entre las variables significativas de los donantes tipo DCD, encontramos que la gran mayoría de los injertos de este grupo procedían del propio centro trasplantador (70 vs 40%), los niveles de GPT previos a la extracción (87,2 vs 29,9 U/L) ( $P < 0,05$ ). Entre las variables significativas de los receptores de injertos de donantes tipo DBD, encontramos un menor tiempo de estancia en la UCI antes de la extracción ( $184,9 \pm 131,3$  vs  $47,6 \pm 34,7$  horas), una mayor tasa de alcoholismo (0 vs 28%) y diabetes mellitus (4 vs 28%) y un puntaje MELD mas alto ( $8,8 \pm 2,6$  vs  $11,1 \pm 3$ ) ( $P < 0,05$ ). La supervivencia del grupo DBD fue del 88% y del DCD, de 75% al año del TH, no hallando significancia estadística(311).

En un estudio recién descrito(311), se ha puesto de manifiesto, el esfuerzo para indicar este tipo de injerto a receptores que pueden ser físicamente más resistentes, tal como la menor edad de los donantes DCD (71 vs 62,1 años respectivamente) ( $p < 0,05$ ); un menor puntaje MELD de los receptores en el grupo DCD (10,2 vs 8,8 respectivamente) y una mayor proporción de receptores Child-Pugh A en el grupo DCD (70% vs 40% respectivamente).

Otro aspecto a considerar es la mayor dificultad técnica en la hepatectomía cuanto más avanzada sea la cirrosis, que influye en el tiempo de isquemia fría(310,312), que es otro factor a considerar al buscar una receptor idóneo para estos injertos. En la muestra de esta tesis, el tiempo de isquemia fría para el grupo DBD fue de  $6 \pm 3,2$  vs  $5,3 \pm 1,6$  horas, en el grupo DCD, sin significancia estadística.

A pesar de que en nuestro centro, hubo un estricto cumplimiento con tiempos de isquemia caliente funcional menor a 30 minutos, comprobación histológica de hígados con sospecha de esteatosis mayor al 30%, desechando aquellos que superan dicho límite y un corto tiempo de isquemia fría, hemos observado unos picos de GOT y GPT en las primeras 24 horas después del TH significativamente más altos en los receptores de hígados tipo DCD respecto a los DBD ( $1127 \pm 343,2$  vs  $618,3 \pm 81,6$  U/L y  $845,3 \pm 123$  vs  $450 \pm 84$  U/L) respectivamente, lo que orienta al grado de la lesión de isquemia de Reperusión. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de complicaciones biliares, disfunción del injerto ni aumento de la morbimortalidad respecto a los receptores de injertos DBD.

### **5.3 Variables de los receptores**

En la presente tesis, la causa más frecuente de cirrosis fue la infección por VHC en 49 pacientes (49%), 4 de ellos con antecedentes de alcoholismo. Treinta pacientes (30%) han tenido una causa relacionada únicamente al alcoholismo; de ellos, 2 con infección por VHB y 4 con

Hepatitis C. Once pacientes (11%) tuvieron infección por virus de Hepatitis B (VHB), dos de ellos (2%) con coinfección por ambos virus B y C.

La infección por el VHC se ha asociado con el riesgo de HCC, y el cáncer se desarrolla casi exclusivamente en pacientes infectados por el VHC con etapas avanzadas de fibrosis hepática o cirrosis(313). Los cálculos del riesgo de desarrollar HCC una vez que se ha desarrollado la cirrosis han oscilado entre el 1 y el 4 por ciento por año (314). En la Regresión Logística hemos observado que la infección por virus de hepatitis C como causa de la cirrosis genera un riesgo relativo de 3,852 veces más del que el paciente se encuentre excedido de los CM, aunque no ha llegado a la significancia estadística.

En los Estados Unidos, el VHC representa aproximadamente un tercio de los casos de HCC, mientras que el tratamiento exitoso disminuye pero no elimina el riesgo de HCC(315).

La mayor prevalencia que hemos observado, 19 de los 29 casos (65%) de VHC como causante de la Cirrosis hepática en el grupo expandido vs 20 de los 71 casos (30%) en el Grupo Milán ( $P < 0.05$ ),

Según el último informe del RETH(289), de los 27382 trasplantados en España desde 1984, 8891 pacientes (30%) tuvieron serología positiva para VHC, trasplantándose el 29,1 % por cirrosis etílica, el 22,6% de Cirrosis por VHC y 18,7% por HCC.

Según el 2º Estudio de Seroprevalencia de VHC en España (2017-2018), realizado por el Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España(316); de 7588 personas de 20 a 80 años, la prevalencia ponderada de anticuerpos frente al VHC fue de 0,85% (IC 95%: 0,64%-1,08%) y la prevalencia ponderada de infección activa fue de 0,22% (IC 95%: 0,12%-0,32%).

Además de la cirrosis, otros factores de riesgo que pueden existir simultáneamente en personas con infección por el VHC y que han sido asociados con el desarrollo del HCC incluyen (317), los genotipos, la coinfección con VHB y el VIH, la Diabetes Mellitus y la obesidad:

Respecto a los genotipos de VHC en la supervivencia de los pacientes, no existe una evidencia concluyente hasta el momento. En un estudio reciente de origen surcoreano(318), se analizó retrospectivamente a 180 pacientes con HCC relacionado al VHC. De ellos, 86, 78 y 16 tenían el genotipo 1, 2 y 3, respectivamente. Con una edad media de 66 años y una supervivencia global media de 28,6 meses, concluyeron que los pacientes del genotipo 2 tuvieron una mediana de supervivencia sin descompensación más larga que los pacientes no pertenecientes al genotipo 2 ( $P = 0,001$ ), encontrando en la regresión de Cox, que el hecho de no ser genotipo 2 (HR 2,19; IC 95%, 1,29-3,71) ha sido un factor de riesgo de mortalidad independiente.

En el estudio español anteriormente descrito(319), en los casos con infección activa el genotipo más frecuente fue el 1b (41,18%), seguido de 1a (23,53%), 3a (11,76%), 2c (5,88%), 4a (5,88%) y no concluyente (11,76%). En la presente tesis, hemos observado una importante heterogeneidad. La mayoría ellos (19 pacientes) fue del genotipo 1B (39,6%) y en segundo lugar el genotipo 3a con 12 pacientes (25%). Los otros tipos como el 1a en 5 pacientes y los 3b y 4b en un paciente cada uno. Un paciente tuvo dos genotipos a la vez, el 1b y 3<sup>a</sup> simultáneamente.

Respecto a la coinfección con el VHB, la hemos observado en 2 pacientes. En un estudio a nivel nacional(316), solo el 0,8% de las personas encuestadas refería antecedente de hepatitis C, el 1,5% de hepatitis B, el 1,3% de otra hepatitis y el 0,1% de VIH.

Respecto a la tasa de diabéticos entre los portadores de VHC, hemos observado una tasa del 35% (18 casos de 46). La media de IMC de los receptores VHC fue de 27,2 vs 28,2 de los no VHC (P=ns).

#### **5.4 Limitaciones**

No se ha analizado la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) debido a que se registraron múltiples causas de fallecimiento, y no solo por la progresión tumoral por recidiva tumoral en el injerto, sino que por otras causas. De los 39 fallecidos hasta el cierre del estudio, solo 9 fueron por recidiva y progresión tumoral.

Considerando el carácter unicéntrico de este estudio, sus resultados pueden estar influenciados por criterios de selección específicos de los y estrategias específicas para mantener un corto tiempo de isquemia fría.

El tamaño muestral relativamente pequeño en comparación a los grandes estudios de bases de datos.

El diseño retrospectivo, reportando datos desde enero del 2011 a noviembre del 2017, considerando que durante estos últimos años, la práctica clínica ha cambiado y los criterios de inclusión se han ampliado, tanto en términos de selección de pacientes como de aceptación de donantes con criterios ampliados, además de las mejoras en los procedimientos quirúrgicos.



## **6. CONCLUSIONES:**

1. A pesar de no observar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto y global en los pacientes que cumplen los CM y los que no, las diferencias observadas puede ser clínicamente relevantes.
2. Los pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma más allá de los Criterios de Milán, pero con Criterios Up to Seven, presentaron resultados inferiores en supervivencia, pero muy superiores en cuanto a los ofrecidos por otros esquemas paliativos (TACE, Sorafenib, etc).
3. La edad de los donantes no resultó un factor que aisladamente influyera en los resultados precoces y tardíos del trasplante hepático.
4. La Donación en Asistolia (Maastricht III) no es un factor que aisladamente influya en los resultados precoces y tardíos del trasplante hepático.

## **6. CONCLUSIONS**

1. Despite not observing statistically significant differences in overall and patient survival between Milan Criteria and Milan-out patients, clinically relevant differences are observed.
2. Patients transplanted for Hepatocarcinoma beyond the Milan Criteria, but meeting the Up to Seven Criteria, presented lower outcomes in terms of survival, but higher results in terms of palliative therapies (TACE, Sorafenib, etc).
3. The age of donors is not a factor that in isolation influences the early and late results of liver transplantation.
4. Donation in Asystole (Maastricht III) is not a factor that in isolation influences the early and late results of liver transplantation.





## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World J Hepatol*. 2015;7(3):406–24.
2. Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS policy for liver transplant allocation: standardization of liver imaging, diagnosis, classification, and reporting of hepatocellular carcinoma. *Radiology* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Feb 15];266(2):376–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23362092>
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Jul 3];136(5):E359–86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
4. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012 May 1;142(6):1264-1273.e1.
5. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA* [Internet]. 2006 Jan 4 [cited 2019 Jul 3];295(1):65. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.295.1.65>
6. Lok AS, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Kim H-Y, Hussain M, Morgan TR, et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2011 Aug [cited 2019 Jul 4];54(2):434–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21374690>
7. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2020 Feb 22];152(5):1090-1099.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28088461>
8. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 3];362:k2817. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30021785>
9. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global

- decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2019 Jul 3];27(5):926–33. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdw027>
10. Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958-2004). *Int J cancer* [Internet]. 2009 Jan 15 [cited 2020 Feb 23];124(2):443–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844218>
  11. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(6):1828-1837.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518348893>
  12. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, Kew M, Otegbayo JA, Modawi SB, et al. Carcinoma hepatocelular ( CHC ): una perspectiva mundial. *Guía Mund la Organ Glob la Gastroenterol*. 2009;1–15.
  13. Salmon D, Bani-Sadr F, Loko M-A, Stitou H, Gervais A, Durant J, et al. Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: Results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2019 Jul 4];56(4):862–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827811008609>
  14. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2019 Jul 4];57(3):964–73. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.26087>
  15. Tan Y, Zhang X, Zhang W, Tang L, Yang H, Yan K, et al. The influence of metabolic syndrome on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection in mainland China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Dec 1;28(12):2038–46.
  16. Campbell PT, Newton CC, Freedman ND, Koshiol J, Alavanja MC, Beane Freeman LE, et al. Body Mass Index, Waist Circumference, Diabetes, and Risk of Liver Cancer for U.S. Adults. *Cancer Res* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 4];76(20):6076–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742674>
  17. Santos Zarza EF, Valero Juan LF, Sáenz González MC. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en Castilla y León. *Atención Primaria* [Internet]. 2001;27(3):153–8.

Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656701787896>

18. Li, Lin, Chen, Huang, Huang, Chang. Smoking as an Independent Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma Due to the  $\alpha 7$ -Nacrh Modulating the JAK2/STAT3 Signaling Axis. *J Clin Med*. 2019;8(9):1391.
19. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2019 Jul 4];132(5):1740–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484871>
20. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Jul 4];148(1):118–25; quiz e15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25305507>
21. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2019 Jul 4];11(11):1413-1421.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23660416>
22. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, et al. Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2019;111(6):445–52. Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=685762747235-415273197167>
23. Domínguez-domínguez L, Matarranz M, Lagarde M, Bisbal O, Hernando A. HCV eradication with all-oral therapy in cirrhotic HIV-coinfected patients : an observational study of early changes in liver function and fibrosis tests. *Rev ESPAÑOLA ENFERMEDADES Dig*. 2019;111(8):626–32.
24. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Feb 23];57(1):249–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532055>
25. Chang M, You S, Chen C, Liu C, Lai M, Wu T, et al. Preventing Liver Cancer. 2016;472–80.
26. Papatheodoridis G V., Chan HLY, Hansen BE, Janssen HLA, Lampertico P. Risk of

- hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. Vol. 62, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2015. p. 956–67.
27. Vivancos MJ, Moreno A, Quereda C. Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: Aspectos prácticos y situación actual. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2018;218(1):29–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.07.006>
  28. Singal AK, Salameh H, Kuo Y-F, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2019 Jul 4];38(2):98–106. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12344>
  29. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA* [Internet]. 2012 Dec 26 [cited 2019 Jul 4];308(24):2584. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.144878>
  30. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2019 Jul 4];67(6):1204–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802876>
  31. Makarova-rusher O V, Altekruse SF, Mcneel TS, Ulahannan S, Duffy AG, Graubard BI, et al. Population Attributable Fractions of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in the United States. 2016;1757–65.
  32. Seydel GS, Kucukoglu O, Altinbas A, Demir OO, Yilmaz S, Akkiz H, et al. Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries. *Ann Hepatol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2019 Jul 4];15(5):662–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119306271?via%3Dihub>
  33. Friedman GD, Achacoso N, Fireman B, Habel LA. Statins and Reduced Risk of Liver Cancer: Evidence for Confounding. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 4];108(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27381455>
  34. Chen H-PP, Shieh J-JJ, Chang C-CC, Chen T-TT, Lin J-TTJ-HH, Wu M-SS, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner:

- population-based and in vitro studies. *Gut* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Jul 4];62(4):606–15. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2011-301708>
35. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grando-Lemaire V, et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res*. 2012 Aug 1;5(8):1007–14.
  36. Yang M, Liu J, Wang F, Tian Z, Ma B, Li Z, et al. Lysyl oxidase assists tumor-initiating cells to enhance angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* [Internet]. 2019 Jan 31;3(3):1398–408. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2019.4705>
  37. Pinyol R, Montal R, Bassaganyas L, Sia D, Takayama T, Chau GY, et al. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial. *Gut* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Feb 23];68(6):1065–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30108162>
  38. Liu W, Zheng Y, Zou R, Shen J, He W, Yang Z, et al. Impact of follow-up interval on patients with hepatocellular carcinoma after curative ablation. 2018;1–9.
  39. Robinson A, Ohri A, Liu B, Bhuket T, Wong RJ. One in five hepatocellular carcinoma patients in the United States are Hispanic while less than 40% were eligible for liver transplantation. *World J Hepatol* [Internet]. 2018 Dec 27;10(12):956–65. Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v10/i12/956.htm>
  40. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: Lessons from history and study design issues. *Semin Oncol*. 2010;37(3):202–15.
  41. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Feb 23];130(7):417–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042359>
  42. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Feb 23];54(6):1998–2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800340>
  43. Singal AG, Tiro JA, Murphy CC, Marrero JA, McCallister K, Fullington H, et al. Mailed

- Outreach Invitations Significantly Improve HCC Surveillance Rates in Patients With Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *Hepatology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Feb 23];69(1):121–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30070379>
44. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in Western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* [Internet]. 1996 Oct [cited 2020 Feb 23];101(4):422–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8873514>
  45. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: A cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2020 Feb 23];98(3):679–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12650806>
  46. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(1):182–236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
  47. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Jul 4];136(1):138–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848939>
  48. Baumert TF, Jühling F, Ono A, Hoshida Y. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. 2017;1–10.
  49. Francica G, Borzio M. Status of , and strategies for improving , adherence to HCC screening and surveillance. 2019;131–41.
  50. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, Nguyen K, Schore A, Harper A, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transplant*. 2006 Oct;12(10):1504–11.
  51. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. 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. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 1;66(3):552–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.038>

52. Welker MW, Bechstein WO, Zeuzem S, Trojan J. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation - An emerging clinical challenge [Internet]. Vol. 26, *Transplant International*. 2013 [cited 2020 Feb 16]. p. 109–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994652>
53. Lee JH, Cho Y, Kim HY, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, et al. Serum Tumor Markers Provide Refined Prognostication in Selecting Liver Transplantation Candidate for Hepatocellular Carcinoma Patients Beyond the Milan Criteria. *Ann Surg* [Internet]. 2016 May [cited 2020 Feb 15];263(5):842–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779979>
54. Marshall AE, Rushbrook SM, Vowler SL, Palmer CR, Davies RJ, Gibbs P, et al. Tumor recurrence following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of tumor proliferation status. *Liver Transplant*. 2010 Mar;16(3):279–88.
55. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B, Griesemer AD, Guarrera J V, et al. Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A New MORAL to the Story. *Ann Surg* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Feb 15];265(3):557–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611615>
56. Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, et al. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Feb 23];14(6):875-886.e6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775025>
57. Best J, Bechmann LP, Sowa J-P, Sydor S, Dechêne A, Pflanz K, et al. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Feb 23];18(3):728-735.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31712073>
58. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Poggio P Del, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Feb 23];53(2):291–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483497>
59. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la

- AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11):511.e1-511.e22.
60. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor- node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*. 1998;27(6):1572–7.
61. Erstad DJ, Tanabe KK. Hepatocellular carcinoma: early-stage management challenges. *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2017;Volume 4:81–92. Available from: <https://www.dovepress.com/hepatocellular-carcinoma-early-stage-management-challenges-peer-reviewed-article-JHC>
62. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. Vol. 102, *Journal of the National Cancer Institute*. 2010. p. 605–13.
63. Yang JD. Detect or not to detect very early stage hepatocellular carcinoma ? The western perspective . 2019;1–9.
64. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Apr;150(4):835–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.041>
65. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(5):871–3.
66. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transplant* [Internet]. 2008 Mar [cited 2020 Feb 17];14(3):272–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18306328>
67. Huang K, Dong Z, Cai H, Huang M, Peng Z, Xu L, et al. Imaging biomarkers for well and moderate hepatocellular carcinoma : preoperative magnetic resonance image and histopathological correlation. 2019;1–10.
68. Mendiratta-Lala M, Masch W, Shankar PR, Hartman HE, Davenport MS, Schipper MJ, et al. MR Imaging Evaluation of Hepatocellular Carcinoma Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT): Long Term Imaging Follow-Up. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2018;103(1):169–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301618337295>

69. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan 1;67(1):358–80.
70. Al Hamoudi W, Khalaf H, Allam N, Al Sebayel M. Coincidental occurrence of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (collision tumors) after liver transplantation: A case report. *Hepat Mon*. 2012;12(10 HCC):10–3.
71. Amado V, Rodríguez-Perálvarez M, Ferrín G, Mata M De. Selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation : incorporating tumor biology criteria. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019;6:1–10.
72. Quaglia A. Hepatocellular carcinoma: a review of diagnostic challenges for the pathologist. *J Hepatocell carcinoma* [Internet]. 2018;5:99–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30519546> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6235001>
73. Kumaran V. Role of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2020 Feb 16];4(Suppl 3):S97–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.01.002>
74. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016 Jun 3;146(11):511.e1-511.e22.
75. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: A multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Feb 23];12(7):654–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684210>
76. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63.
77. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Feb 20;33(6):550–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.9151>
78. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular

- carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Feb 23];146(7):1691-700.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583061>
79. Bryce K, Tsochatzis EA. Downstaging for hepatocellular cancer: harm or benefit? *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;2(12):106–106. Available from: <http://tgh.amegroups.com/article/view/4016/4808>
80. Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, Mincarelli C, Mandolesi A, Bearzi I, et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Sep 14 [cited 2020 Feb 15];19(34):5622–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039354>
81. Cascales-Campos P, Martinez-Insfran LA, Ramirez P, Ferreras D, Gonzalez-Sanchez MR, Sanchez-Bueno F, et al. Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Outside the Milan Criteria After Downstaging: Is It Worth It? *Transplant Proc* [Internet]. 2018 Mar;50(2):591–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134517309284>
82. Calles A, Sastre J. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Rev* [Internet]. 2009;4(1):12–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.08.003>
83. de Jesus VHF, Dettino ALA. Update on hepatocellular carcinoma from the 2018 Gastrointestinal Cancer Symposium (ASCO GI). *J Hepatocell carcinoma*. 2018;5:87–90.
84. Rowe IA. Sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. Vol. 52, *Hepatology*. 2010. p. 1171–2.
85. Personeni N, Pressiani T, Rimassa L. Lenvatinib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma : evidence to date. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019;Volume 6:31–9.
86. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Mar 24 [cited 2020 Feb 23];391(10126):1163–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
87. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment ( RESORCE ): a

- randomised , double-blind , placebo-controlled , phase 3 trial. 2017;389.
88. Manini MA, Sangiovanni A, Martinetti L, Viganò D, La Mura V, Aghemo A, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads is effective for the maintenance of the Milan-in status in patients with a small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl [Internet]*. 2015 Oct 1 [cited 2020 Feb 15];21(10):1259–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074360>
  89. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol*. 2017 Jul 1;67(1):92–9.
  90. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol [Internet]*. 2006 Dec 1 [cited 2020 Feb 15];94(7):572–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048240>
  91. Jiang W, Li J, Guo Q, Sun J, Chen C, Shen Z. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther*. 2015;9(5):331–4.
  92. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [publicado electrónicamente antes de la impresión 5 de abril de 2018]. *J Hepatol [Internet]*. 2018 Jul 1 [cited 2020 Feb 15];69(1):182–236. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818302150>
  93. Azoulay D, Pascal G, Salloum C, Adam R, Castaing D, Tranecol N. Vascular reconstruction combined with liver resection for malignant tumours. *Br J Surg*. 2013;100(13):1764–75.
  94. Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol [Internet]*. 2016;64(1):79–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.025>
  95. Cucchetti A, Cescon M, Colecchia A, Neri F, Cappelli A, Ravaioli M, et al. Adding Liver Stiffness Measurement to the Routine Evaluation of Hepatocellular Carcinoma Resectability Can Optimize Clinical Outcome. *Ultraschall der Medizin [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2020 Feb 23];38(5):515–22. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139376>
96. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):103–8.
  97. Shen F, Yang T, Zhang H, Gao Y, Xia Y, Li J, et al. Impact of clinically significant portal hypertension on outcomes after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hpb [Internet]*. 2018;21(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.07.005>
  98. Heits N, Brosch M, Herrmann A, Behrens R, Röcken C, Schrem H, et al. After Liver Transplantation in Multifocal Hepatocellular Carcinoma. 2018;102(10).
  99. Zhu G-Q, Yang Y, Chen E-B, Wang B, Xiao K, Shi S-M, et al. Development and validation of a new tumor-based gene signature predicting prognosis of HBV/HCV-included resected hepatocellular carcinoma patients. *J Transl Med [Internet]*. 2019 Dec 18;17(1):203. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1946-8>
  100. Sun J-Y, Yin T, Zhang X-Y, Lu X-J. Therapeutic advances for patients with intermediate hepatocellular carcinoma. *J Cell Physiol [Internet]*. 2019 Aug 1;234(October 2018):1–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.28019>
  101. Kolarich AR, Cabrera R, Hughes SJ, George TJ, Geller BS, Grajo JR. Thermal ablation versus wedge or segmental resection in patients with early stage hepatocellular carcinoma: a population survival analysis. *Hpb [Internet]*. 2018;21(2):249–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.07.004>
  102. Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, Chaiteerakij R, Enders FT, Therneau TM, et al. Factors That Affect Risk for Hepatocellular Carcinoma and Effects of Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2011 Jul 1 [cited 2019 Jul 3];9(7):617-623.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356511003363>
  103. Hidaka M, Eguchi S, Okuda K, Beppu T, Shirabe K, Kondo K, et al. Impact of Anatomical Resection for Hepatocellular Carcinoma With Microportal Invasion (vp1). *Ann Surg [Internet]*. 2018 Jul;271(2):1. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/SLA.0000000000002981>
  104. Tsai K, Huang M. Long-term outcome of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma. 2019;9–10.

105. Regalia E, Fassati LR, Valente U, Pulvirenti A, Damilano I, Dardano G, et al. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998;5(1):29–34.
106. Poon RTP, Sheung TF, Chung M Lo, Chi LL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*. 2002;235(3):373–82.
107. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Nov [cited 2020 Feb 15];250(5):738–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801927>
108. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2020 Feb 23];16(13):1344–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361969>
109. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Liccioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016;63(3):839–49.
110. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Mar 14;334(11):693–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594428>
111. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Apr 5;14(4):203–17. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2016.193>
112. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Feb 19];10(1):35–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058754>
113. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including  $\alpha$ -fetoprotein improves

- the performance of milan criteria. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Feb 21];143(4):986-94.e3; quiz e14-5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750200>
114. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, et al. Total Tumor Volume and Alpha-Fetoprotein for Selection of Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Validation. *Hepatology* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Feb 21];62(1):158–65. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777590>
115. Mazzaferro V. Squaring the circle of selection and allocation in liver transplantation for HCC: An adaptive approach. *Hepatology*. 2016 May 1;63(5):1707–17.
116. Zhao W, Zhu G, Wu Y-M, Wang W-W, Bai B. Comparative Effectiveness of Radiofrequency Ablation, Surgical Resection and Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma by Cancer Risk Groups: Results of Propensity Score-Weighted Analysis. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2019 Nov;Volume 12:10389–400. Available from: <https://www.dovepress.com/comparative-effectiveness-of-radiofrequency-ablation-surgical-resectio-peer-reviewed-article-OTT>
117. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transplant* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2020 Feb 15];21(9):1142–52. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981135>
118. Castroagudín JF, Delgado M, Villanueva A, Bustamante M, Martínez J, Otero E, et al. Safety of percutaneous ethanol injection as neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma in waiting list liver transplant candidates. *Transplant Proc* [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Feb 15];37(9):3871–3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386568>
119. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, 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* [Internet]. 2005 Sep [cited 2020 Feb 15];11(9):1117–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123960>
120. Bharat A, Brown DB, Crippin JS, Gould JE, Lowell JA, Shenoy S, et al. Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2006 Oct [cited 2020 Feb

- 15];203(4):411–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000383>
121. Gordic S, Corcuera-Solano I, Stueck A, Besa C, Argiriadi P, Guniganti P, et al. Evaluation of HCC response to locoregional therapy: Validation of MRI-based response criteria versus explant pathology. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(6):1213–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.030>
122. Zanus G, Boetto R, Gringeri E, Vitale A, D'Amico F, Carraro A, et al. Microwave thermal ablation for hepatocarcinoma: six liver transplantation cases. *Transplant Proc* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Feb 15];43(4):1091–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620060>
123. Shiina S, Sato K, Tateishi R, Shimizu M, Ohama H, Hatanaka T, et al. Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 23];2018:4756147. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29974040>
124. Elshaarawy O, Omar H. Intermediate stage hepatocellular carcinoma : a summary review. 2019;105–17.
125. Yang D, Luo K, Liu H, Cai B, Tao G, Su X, et al. Meta-analysis of transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(2):2960–70. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/13813>
126. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION v study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41–52.
127. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: Chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1920–8.
128. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2020 Feb 24];34(17):2046–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834067>
129. Green TJ, Rochon PJ, Chang S, Ray CE, Winston H, Ruef R, et al. Downstaging disease

- in patients with hepatocellular carcinoma outside of Milan criteria: strategies using drug-eluting bead chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Feb 15];24(11):1613–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060436>
130. Fidelman N, Johanson C, Kohi M, Kolli KP, Kohlbrenner R, Lehrman E, et al. Prospective Phase II trial of drug-eluting bead chemoembolization for liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and marginal hepatic reserve. *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2019 Jun;Volume 6:93–103. Available from: <https://www.dovepress.com/prospective-phase-ii-trial-of-drug-eluting-bead-chemoembolization-for-peer-reviewed-article-JHC>
131. Kariyama K, Nouse K, Wakuta A, Oonishi A, Toyoda H, Tada T, et al. Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma in Japan: Position of Curative Therapies. *Liver Cancer* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Feb 24];9(1):41–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32071908>
132. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Feb 24];2(8):565–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648803>
133. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Feb 24];64(5):1090–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809111>
134. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RTP, Blanc JF, Yan L, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Feb 24];60(5):1697–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24996197>
135. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatobiliary Cancers. 2019.
136. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):698–711.
137. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. In:

- Surgery. 1991. p. 726–35.
138. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg.* 1991 Mar;15(2):270–85.
139. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. In: *Annals of Surgery.* 1991. p. 221–9.
140. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):e11-22.
141. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1301–14.
142. Pavel MC, Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. *World J Gastroenterol.* 2018;24(32):3626–36.
143. Yoo HY, Patt CH, Geschwind J-F, 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 [Internet].* 2003 Dec 1 [cited 2020 Feb 14];21(23):4329–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581446>
144. Clínica G, Galega S, Interna DM. Hepatocarcinoma: estado actual. *Galicia Clínica [Internet].* 2014;75(4):171. Available from: <http://www.galiciaclinica.info/publicacion.asp?f=703>
145. Godfrey EL, Stripling R, Rana A. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clin Liver Dis.* 2019;23(1):127–39.
146. Mehta N, Yao FY. Hepatocellular cancer as indication for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant [Internet].* 2016 Apr 1;21(2):91–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00075200-201604000-00003>
147. U.S. Department of Health & Human Services. Policies - OPTN [Internet]. Online. 2020 [cited 2020 Feb 16]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/governance/policies/>
148. Colella G, Bottelli R, De Carlis L, Sansalone C V, Rondinara GF, Alberti A, et al.

- Hepatocellular carcinoma: comparison between liver transplantation, resective surgery, ethanol injection, and chemoembolization. *Transpl Int* [Internet]. 1998 Jun 5 [cited 2020 Feb 14];11 Suppl 1(0):S193-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9664977>
149. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg*. 1993;218(2):145–51.
  150. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* [Internet]. 1998 Mar [cited 2020 Feb 15];227(3):424–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9527066>
  151. Togashi J, Akamastu N, Kokudo N. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at the University of Tokyo Hospital. *HepatoBiliary Surg Nutr*. 2016 Oct;5(5):399–407.
  152. Wong TCL, Ng KKC, Fung JYY, Chan AAC, Cheung TT, Chok KSH, et al. Long-Term Survival Outcome Between Living Donor and Deceased Donor Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma: Intention-to-Treat and Propensity Score Matching Analyses. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019;26(5):1454–62. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07206-0>
  153. Nagai S, Chau LC, Schilke RE, Safwan M, Rizzari M, Collins K, et al. Effects of Allocating Livers for Transplantation Based on Model for End-Stage Liver Disease–Sodium Scores on Patient Outcomes. *Gastroenterology*. 2018 Nov 1;155(5):1451-1462.e3.
  154. Briceño J, Ciria R, De La Mata M. Donor-recipient matching: Myths and realities. *J Hepatol* [Internet]. 2013;58(4):811–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.10.020>
  155. Yang JD, Larson JJ, Watt KD, Allen AM, Wiesner RH, Gores GJ, et al. Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Feb 21];15(5):767-775.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28013117>
  156. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant* [Internet]. 2015;15 Suppl 2:1–28.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626341>
157. Safwan M, Nwagu U, Collins K, Abouljoud M, Nagai S. Should all Status 1A patients be prioritized over high MELD patients? Concept of Risk Stratification in Extremely Ill Liver Transplant Recipients. *Transplantation* [Internet]. 2019;1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-900000000-96241>
  158. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transplant* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Feb 15];20(8):945–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797281>
  159. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2020 Feb 15];127(5 Suppl 1):S261-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508092>
  160. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* [Internet]. 2007 Nov [cited 2020 Feb 17];7(11):2587–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868066>
  161. McCaughan GW, Munn SR. Liver transplantation in Australia and New Zealand. *Liver Transplant* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Feb 22];22(6):830–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.24446>
  162. Sourianarayanan A, El-Gazzaz G, Sanabria JR, Menon KVN, Quintini C, Hashimoto K, et al. Loco-regional therapy in patients with Milan Criteria-compliant hepatocellular carcinoma and short waitlist time to transplant: an outcome analysis. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Feb 15];14(5):325–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487070>
  163. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr 1;56(4):908–43.
  164. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* [Internet]. 1999 Dec [cited 2020 Feb 15];30(6):1434–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573522>

165. Fabregat Prous, J Díaz Fernández CE al. Registro Español de Trasplante Hepático. 2017;111. Available from: [http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA RETH 2016\\_GENERAL.pdf](http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA RETH 2016_GENERAL.pdf)
166. Lin Y, Chapman WC. Towards more effective liver allocation criteria for hepatocellular carcinoma: tumor response to locoregional therapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Feb 15];18(9):2416–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21590451>
167. Chan K-M, Yu M-C, Chou H-S, Wu T-J, Lee C-F, Lee W-C. Significance of tumor necrosis for outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving locoregional therapy prior to liver transplantation. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Feb 15];18(9):2638–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584831>
168. Vasnani R, Ginsburg M, Ahmed O, Doshi T, Hart J, Te H, 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* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Feb 15];5(3):225–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275464>
169. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50(1):123–8.
170. Aloia TA, Adam R, Samuel D, Azoulay D, Castaing D. A decision analysis model identifies the interval of efficacy for transarterial chemoembolization (TACE) in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2007 Oct [cited 2020 Feb 15];11(10):1328–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17682827>
171. Cabrera R, Dhanasekaran R, Caridi J, Clark V, Morelli G, Soldevila-Pico C, et al. Impact of transarterial therapy in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma on long-term outcomes after liver transplantation. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Feb 15];35(4):345–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552101>
172. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, 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* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2020 Feb 15];9(6):557–63.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783395>

173. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 Feb 15];248(4):617–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936575>
174. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent Outcome Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation: An Intention-to-Treat Analysis. *Hepatology* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Feb 15];48(3):819–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688876>
175. Jang JW, You CR, Kim CW, Bae SH, Yoon SK, Yoo YK, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2020 Feb 15];31(3):415–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821808>
176. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Feb 15];8(12):2547–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032223>
177. Maggs JRL, Suddle AR, Aluvihare V, Heneghan MA. Systematic review: the role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Feb 15];35(10):1113–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432733>
178. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, Dempster J, Klintmalm GB, Goldstein RM. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Feb 15];18(8):949–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467602>
179. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, Sharma J, Gimenez C, Katta U, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2020 Feb 15];105(7):692–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960321>
180. Rahman A, Assifi MM, Pedroso FE, Maley WR, Sola JE, Lavu H, et al. Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma?

- A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Feb 15];16(10):1897–909. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836922>
181. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Régimbeau J-M, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 Feb 15];238(6):885–92; discussion 892-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14631225>
182. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* [Internet]. 2000 Apr [cited 2020 Feb 15];31(4):899–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733546>
183. Chua TC, Saxena A, Chu F, Morris DL. Hepatic resection for transplantable hepatocellular carcinoma for patients within Milan and UCSF criteria. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Feb 15];35(2):141–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21336092>
184. Hu Z, Zhou J, Xu X, Li Z, Zhou L, Wu J, et al. Salvage liver transplantation is a reasonable option for selected patients who have recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 4 [cited 2020 Feb 15];7(5):e36587. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22574187>
185. Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, Dvorchik I, Shimada K, Marsh JW, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? *Cancer*. 1999 Oct 1;86(7):1151–8.
186. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):132–40.
187. Proneth A, Zeman F, Schlitt HJ, Schnitzbauer AA. Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and metaanalysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Feb 15];21(9):3096–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866437>
188. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* [Internet]. 2000 Apr [cited 2020 Feb 15];31(4):1019–21. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733561>
189. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. Liver Resection as a Bridge to Transplantation for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis: A Reasonable Strategy? In: *Annals of Surgery*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003. p. 508–19.
  190. Murali AR, Patil S, Phillips KT, Voigt MD. Locoregional Therapy With Curative Intent Versus Primary Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Feb 15];101(8):e249–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282359>
  191. Tanaka H, Kubo S, Tsukamoto T, Shuto T, Takemura S, Yamamoto T, et al. Recurrence rate and transplantability after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma who initially met transplantation criteria. *Transplant Proc* [Internet]. 2005 Mar [cited 2020 Feb 15];37(2):1254–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848687>
  192. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Ng IOL, Wong J. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):1094–101.
  193. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Feb 15];41(5):1130–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841454>
  194. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* [Internet]. 2006 Apr [cited 2020 Feb 15];12(4):665–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482577>
  195. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: A comparative study. *Hepatology* [Internet]. 1997 Jun [cited 2020 Feb 14];25(6):1485–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9185772>
  196. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* [Internet]. 1998 Oct [cited 2020 Feb 15];228(4):479–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790338>

197. Yokoyama I, Carr B, Saito H, Iwatsuki S, Starzl TE. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer*. 1991;68(10):2095–100.
198. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, et al. Salvage versus primary liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: Do both strategies yield similar outcomes? *Ann Surg*. 2016;264(1):155–63.
199. Mailey B, Artinyan A, Khalili J, Denitz J, Sanchez-Luege N, Sun C-L, et al. Evaluation of absolute serum  $\alpha$ -fetoprotein levels in liver transplant for hepatocellular cancer. *Arch Surg [Internet]*. 2011 Jan [cited 2020 Feb 15];146(1):26–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242442>
200. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol [Internet]*. 2017 Apr 1 [cited 2020 Feb 15];3(4):493. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.5116>
201. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl [Internet]*. 2013 Jun [cited 2020 Feb 15];19(6):634–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536495>
202. de Mattos AA, dos Santos Schraiber L, Zanotelli ML, Cantisani G. Is there an ideal cutoff for  $\alpha$ -fetoprotein as an exclusion criterion for liver transplantation? *Liver Transpl [Internet]*. 2014 Oct 1 [cited 2020 Feb 15];20(10):1284. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044482>
203. Franssen B, Alshebeeb K, Tabrizian P, Marti J, Pierobon ES, Lubezky N, et al. Differences in surgical outcomes between hepatitis b and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma a retrospective analysis of a single North American center. In: *Annals of Surgery [Internet]*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Feb 22]. p. 650–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203882>
204. Lin C-CC-WCWC-CC-WCW, Lin C-CC-WCWC-CC-WCW, Mo L-RR, Chang C-YY, Perng D-SS, Hsu C-CC, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol [Internet]*. 2013 Apr 1 [cited 2019 Jul 4];58(4):730–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220252>

205. Bozorgzadeh A, Orloff M, Abt P, Tsoulfas G, Younan D, Kashyap R, et al. Survival outcomes in liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis. *Liver Transpl* [Internet]. 2007 Jun [cited 2020 Feb 22];13(6):807–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17539001>
206. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries [Internet]. Vol. 21, *Journal of viral hepatitis*. 2014 [cited 2020 Feb 22]. p. 5–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24713004>
207. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Feb 22];64(6):1224–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829205>
208. Cholankeril G, Li AA, March KL, Yoo ER, Kim D, Snyder H, et al. Improved Outcomes in HCV Patients Following Liver Transplantation During the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(3):452–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.020>
209. Vaziri A, Gimson A, Agarwal K, Aldersley M, Bathgate A, MacDonald D, et al. Liver transplant listing for hepatitis C-associated cirrhosis and hepatocellular carcinoma has fallen in the United Kingdom since the introduction of direct-acting antiviral therapy. *J Viral Hepat* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Feb 22];26(2):231–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jvh.13022>
210. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O’Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Feb 15];59(6):1193–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867318>
211. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Feb 22];11(5):497–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15838913>
212. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, et al. Effect of

- different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* [Internet]. 2010 Jan 27 [cited 2020 Feb 15];89(2):227–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20098287>
213. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2004 Oct;10(10):1301–11.
214. Menon K V, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Feb 15];37(4):411–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278125>
215. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2010 Apr [cited 2020 Feb 22];51(4):1237–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187107>
216. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Feb 23];14(5):633–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18324656>
217. Angelico R, Parente A, Manzia TM. Using a weaning immunosuppression protocol in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: A compromise between the risk of recurrence and the risk of rejection? [Internet]. Vol. 2017, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2017 [cited 2020 Feb 23]. p. 74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034347>
218. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2010 May 11 [cited 2020 Feb 23];10:190. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459775>
219. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zölke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with Hepatocellular carcinoma: A randomized, Multicenter, open-label phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116–25.

220. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: Pushing the limit. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1139–47.
221. European Liver Transplant Registry - ELTR. Donor data [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://www.eltr.org/Donor-data.html>
222. Organización Nacional de Trasplantes. Dossier de donación de la Organización Nacional de Trasplante. [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://www.ont.es/home/Paginas/default.aspx>
223. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S, et al. Advanced Donor Age Alone Does Not Affect Patient or Graft Survival after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Feb 17];207(6):847–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183530>
224. Álamo JM, Olivares C, Jiménez G, Bernal C, Marín LM, Tinoco J, et al. Donor characteristics that are associated with survival in liver transplant recipients older than 70 years with grafts. *Transplant Proc* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Feb 17];45(10):3633–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314980>
225. Kim DY, Moon J, Island ER, Tekin A, Ganz S, Levi D, et al. Liver transplantation using elderly donors: A risk factor analysis. *Clin Transplant* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Feb 17];25(2):270–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20184629>
226. Barbier L, Cesaretti M, Dondero F, Cauchy F, Khoy-Ear L, Aoyagi T, et al. Liver Transplantation with Older Donors: A Comparison with Younger Donors in a Context of Organ Shortage. *Transplantation*. 2016;100(11):2410–5.
227. Mils K, Lladó L, Fabregat J, Baliellas C, Ramos E, Secanella L, et al. Outcomes of Liver Transplant With Donors Over 70 Years of Age. *Cirugía Española (English Ed)*. 2015 Oct 1;93(8):516–21.
228. Bertuzzo VR, Cescon M, Odaldi F, Di Laudo M, Cucchetti A, Ravaioli M, et al. Actual Risk of Using Very Aged Donors for Unselected Liver Transplant Candidates. *Ann Surg* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 17];265(2):388–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28059967>
229. Frith J, Jones D, Newton JL. Chronic liver disease in an ageing population [Internet]. Vol. 38, *Age and Ageing*. 2009 [cited 2020 Feb 17]. p. 11–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029099>

230. Serra MP, Marongiu F, Marongiu M, Contini A, Laconi E. Cell-autonomous decrease in proliferative competitiveness of the aged hepatocyte. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 Feb 17];62(6):1341–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617502>
231. Zhu B, Wang J, Li H, Chen X, Zeng Y. Living or deceased organ donors in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hpb* [Internet]. 2018;21(2):133–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.11.004>
232. Llovet JM, Pavel M, Rimola J, Diaz MA, Colmenero J, Saavedra-Perez D, et al. Pilot study of living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding Milan Criteria (Barcelona Clinic Liver Cancer extended criteria). *Liver Transplant* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Feb 19];24(3):369–79. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.24977>
233. Cheng SJ, Pratt DS, Freeman RB, Kaplan MM, Wong JB. Living-donor versus cadaveric liver transplantation for non-resectable small hepatocellular carcinoma and compensated cirrhosis: a decision analysis. *Transplantation* [Internet]. 2001 Sep 15 [cited 2020 Feb 23];72(5):861–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571451>
234. Di Sandro S, Slim AO, Giacomoni A, Lauterio A, Mangoni I, Aseni P, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results compared with deceased donor liver transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Feb 23];41(4):1283–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460539>
235. 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* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Feb 23];18(10):1226–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22685095>
236. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Nov [cited 2020 Feb 23];127(5 Suppl 1):S277-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508095>
237. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok ASF, Shearon TH, Brown RS, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2007 Jun [cited 2020 Feb 20];7(6):1601–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511683>

238. Kulik LM, Fisher RA, Rodrigo DR, Brown RS, Freise CE, Shaked A, et al. Outcomes of living and deceased donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: results of the A2ALL cohort. *Am J Transplant* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Feb 23];12(11):2997–3007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994906>
239. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Feb 23];20(8):937–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797145>
240. Halazun KJ, Patzer RE, Rana AA, Verna EC, Griesemer AD, Parsons RF, et al. Standing the test of time: outcomes of a decade of prioritizing patients with hepatocellular carcinoma, results of the UNOS natural geographic experiment. *Hepatology* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Feb 23];60(6):1957–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954365>
241. Shirabe K, Taketomi A, Morita K, Soejima Y, Uchiyama H, Kayashima H, et al. Comparative evaluation of expanded criteria for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria undergoing living-related donor liver transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Feb 21];25(5):E491-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21518000>
242. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transplant* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2019 Oct 14];15(8):859–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19642139>
243. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* [Internet]. 2001 Jun [cited 2019 Oct 14];33(6):1394–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391528>
244. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transplant*. 2002;8(9):765–74.
245. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg*. 2002;235(4):533–9.

246. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A report from the international registry of hepatic tumors in liver transplantation. *Liver Transplant* [Internet]. 2007 Mar [cited 2020 Feb 21];13(3):391–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318865>
247. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. *Hepatology*. 2009;49(3):832–8.
248. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver Transplantation Criteria For Hepatocellular Carcinoma Should Be Expanded: A 22-Year Experience With 467 Patients at UCLA. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Sep [cited 2019 Oct 14];246(3):502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717454>
249. Muscari F, Foppa B, Kamar N, Peron JM, Selves J, Suc B. Liberal selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Feb 23];96(7):785–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19526621>
250. Aravinthan AD, Bruni SG, Doyle AC, Thein H-HH, Goldaracena N, Issachar A, et al. Liver Transplantation is a Preferable Alternative to Palliative Therapy for Selected Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 Feb 15];24(7):1843–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28160137>
251. Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, Friend PJ, Burls A, Silva MA. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Feb 15];98(9):1201–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618496>
252. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 Feb 15];61(6):1968–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689978>
253. Bova V, Miraglia R, Maruzzelli L, Vizzini GB, Luca A. Predictive factors of downstaging of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria treated with intra-arterial therapies. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Feb 15];36(2):433–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864644>

254. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Feb 23];9(5):1158–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344435>
255. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, et al. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Liver Transplant* [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Feb 23];16(3):289–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209588>
256. Yao FY, Breitenstein S, Broelsch CE, Dufour J-F, Sherman M. Does a patient qualify for liver transplantation after the down-staging of hepatocellular carcinoma? *Liver Transpl* [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Feb 15];17 Suppl 2(SUPPL. 2):S109-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584927>
257. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–90.
258. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatocellular Carcinoma. Enhanced resources. [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 3]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)
259. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(Supplement 4):iv238–55. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>
260. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N’Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int*. 2017;37(10):1515–25.
261. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol* [Internet]. 2018;101(February 2017):72–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.025>
262. Kanneganti M, Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. Survival Benefit of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation*. 2019. 1 p.

263. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(10):589–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>
264. Ma KW, She WH, Chan ACY, Cheung TT, Fung JYY, Dai WC, et al. Validated model for prediction of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation in Asian population. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(4):322–34.
265. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplant* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2020 Feb 17];17(S2):S44–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.22365>
266. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Vol. 53, *Hepatology*. 2011. p. 1020–2.
267. Cillo U, Giuliani T, Polacco M, Manley LMH, Crivellari G, Vitale A. Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation [Internet]. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2016 [cited 2020 Sep 24]. p. 232–52. Available from: </pmc/articles/PMC4698488/?report=abstract>
268. Nicolini D, Agostini A, Montalti R, Mocchegiani F, Mincarelli C, Mandolesi A, et al. Radiological response and inflammation scores predict tumour recurrence in patients treated with transarterial chemoembolization before liver transplantation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 28 [cited 2020 Sep 24];23(20):3690–701. Available from: </pmc/articles/PMC5449426/?report=abstract>
269. Paik KY. Appropriate surgical therapy for patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. *HepatoBiliary Surg Nutr* [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Sep 24];6(5):327–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673764/>
270. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. In: *Liver Transplantation*. 2010. p. 262–78.
271. Ecker BL, Hoteit MA, Forde KA, Hsu CC, Reddy KR, Furth EE, et al. Patterns of Discordance Between Pretransplant Imaging Stage of Hepatocellular Carcinoma and Posttransplant Pathologic Stage : A Contemporary Appraisal of the Milan Criteria.

- 2018;102(4).
272. Kwong A, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2020;20(s1):193–299.
273. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, De la Rosa G, Bilbao I, Colmenero J. Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain. *Transplantation*. 2020;Publish Ah.
274. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P. Review The place of downstaging for hepatocellular carcinoma q. *J Hepatol [Internet]*. 2010;52(6):930–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.032>
275. Gunsar F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan Criteria. *Exp Clin Transplant*. 2017 Mar 1;15:59–64.
276. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology [Internet]*. 2018 Jan 1 [cited 2020 Sep 3];67(1):358–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130846/>
277. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [Internet]. Vol. 11, *Hepatology International*. Springer India; 2017 [cited 2020 Sep 7]. p. 317–70. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC5491694>
278. Foerster F, Galle PR. Comparison of the current international guidelines on the management of HCC. *JHEP Reports [Internet]*. 2019;1(2):114–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.005>
279. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):381–400.
280. Adhoute X, Castellani P, Bourlière M. Impact of direct-acting antiviral agents on the risk for hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 2, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2017 [cited 2020 Feb 21]. p. 110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29354767>
281. Vitale A, Volk ML, Gambato M, Zanus G, D’Amico F, Carraro A, et al. Estimation of the Harm to the Waiting List as a Crucial Factor in the Selection of Patients With

- Hepatocellular Carcinoma for Liver Transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2010 May [cited 2020 Feb 21];42(4):1194–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534259>
282. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 Feb 21];64(6):2077–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27178646>
283. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transplant* [Internet]. 2007 Dec [cited 2020 Feb 16];13(12):1637–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18044766>
284. ZHAO Y-J, JU Q, LI G-C. Tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jul;1(4):593–8. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2013.119>
285. Chauhan R, Lahiri N. Tissue- and Serum-Associated Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Biomark Cancer* [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 16];8(Suppl 1):37–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27398029>
286. Vilchez V, Turcios L, Zaytseva Y, Stewart R, Lee EY, Maynard E, et al. Cancer stem cell marker expression alone and in combination with microvascular invasion predicts poor prognosis in patients undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Feb 16];212(2):238–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033253>
287. Lee HH, Uen YH, Tian YF, Sun CS, Sheu MJ, Kuo HT, et al. Wnt-1 protein as a prognostic biomarker for hepatitis B-related and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after surgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Feb 16];18(5):1562–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423534>
288. Du Y, Kong G, You X, Zhang S, Zhang T, Gao Y, et al. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18. *J Biol Chem* [Internet]. 2012 Jul 27 [cited 2020 Feb 16];287(31):26302–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22685290>

289. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria general de resultados 2018. Reth [Internet]. 2018; Available from: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>
290. Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. Vol. 10, Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 827–39.
291. Cascales Campos PA, Romero PR, Gonzalez R, Zambudio AR, Martinez Frutos IM, de la Peña J, et al. Improving the Waiting List by Using 75-Year-Old Donors for Recipients With Hepatocellular Carcinoma. *Transplant Proc* [Internet]. 2010;42(2):627–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.02.015>
292. Martínez Insfran LA, Gomez Pérez B., Cascales Campos, P., Ramirez Romero P., Parrilla Paricio P. Análisis de supervivencia según edades de donantes en trasplantados de hígado por hepatocarcinoma. Desterrando viejos mitos. In: Lozano Reina G., Planes Muñoz D., Ponce Gea A, editor. *Caminando hacia el futuro: tendencias metodológicas de los jóvenes investigadores*. 1st. Murcia: EDITUM; 2019. p. 177–92.
293. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2001 May [cited 2020 Feb 17];1(1):61–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095041>
294. Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Balzano E, et al. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transplant*. 2016;22(5):588–98.
295. Paterno F, Wima K, Hoehn RS, Cuffy MC, Diwan TS, Woodle SE, et al. Use of elderly Allografts in liver transplantation. *Transplantation*. 2016;100(1):153–8.
296. Jiménez-Romero C, Cambra F, Caso O, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, et al. Octogenarian liver grafts: Is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol*. 2017 May 7;23(17):3099–110.
297. Halazun KJ, Rana AA, Fortune B, Quillin RC, Verna EC, Samstein B, et al. No country for old livers? Examining and optimizing the utilization of elderly liver grafts. *Am J Transplant* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Aug 15];18(3):669–78. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.14518>

298. Singhal A, Sezginsoy B, Ghuloom AE, Hutchinson I V., Cho YW, Jabbour N. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: Is there any age limit? *Exp Clin Transplant*. 2010 Sep;8(3):196–201.
299. Thorsen T, Aandahl EM, Bennet W, Olausson M, Ericzon BG, Nowak G, et al. Transplantation with livers from deceased donors older than 75 years. *Transplantation*. 2015;99(12):2534–42.
300. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg* [Internet]. 2004 Jan;239(1):87–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14685105>
301. Al RET, Nj B, Stuart J, Ab T. CONTROLLED NON-HEART-BEATING DONOR LIVER TRANSPLANTATION. 2000;1159–66.
302. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2020 Feb 17];55(4):808–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21338639>
303. de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Apr;9(4):773–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344466>
304. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, Outcomes, and Retransplantation of Liver Allografts From Donation After Cardiac Death. *Trans . Meet Am Surg Assoc* [Internet]. 2008;126:242–50. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00153307-200801260-00028>
305. Cascales-Campos PA, Ferreras D, Alconchel F, Febrero B, Royo-Villanova M, Martínez M, et al. Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again. *Am J Transplant* [Internet]. 2020 Jan 13 [cited 2020 Aug 15];20(1):204–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.15537>
306. Khorsandi SE, Yip VS, Cortes M, Jassem W, Quaglia A, O’Grady J, et al. Does donation after cardiac death utilization adversely affect hepatocellular cancer survival? *Transplantation*. 2016;100(9):1916–24.

307. Ramirez P, Ferreras D, Febrero B, Royo M, Cascales P, Rodriguez JM, et al. Outcomes of Liver Transplantation Using Older Donors After Circulatory Death and the Super-Rapid Technique: 14 Cases. *Transplant Proc* [Internet]. 2018 Mar;50(2):601–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29579864>
308. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The Survival Benefit of Deceased Donor Liver Transplantation as a Function of Candidate Disease Severity and Donor Quality. *Am J Transplant* [Internet]. 2008 Feb;8(2):419–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2007.02086.x>
309. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* [Internet]. 2011 Jul;24(7):676–86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x>
310. Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, Sonnenday CJ, Goodrich NP, Merion RM. Donation after Cardiac Death Liver Transplantation: Predictors of Outcome. *Am J Transplant* [Internet]. 2010 Nov;10(11):2512–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2010.03293.x>
311. Martinez-Insfran LA, Ramirez P, Cascales P, Alconchel F, Ferreras D, Febrero B, et al. Early Outcomes of Liver Transplantation Using Donors After Circulatory Death in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study. *Transplant Proc* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Mar 15];51(2):359–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134518311564?dgcid=author>
312. Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O’Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* [Internet]. 2005 Nov;242(5):732–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244548>
313. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol*. 2018;43(1):13–25.
314. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Jul 3];60(5):1767–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839253>
315. Globocan 2018. Liver Cancer Global WHO Report [Internet]. Vol. 876, Iarc. 2018. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>

316. Illán Varela A. Hepatocarcinoma diagnosis. Reflection is required. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2020 Aug 27];112(8):667–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32686428/>
317. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 4];64(1):130–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946190>
318. Park HK, Lee SS, Im C Bin, Im C, Cha RR, Kim WS, et al. Hepatitis C virus genotype affects survival in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Aug 20 [cited 2020 Aug 27];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429755/>
319. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). *Minist Sanidad, Consum y Bienestar Soc.* 2019;1–44.

## **ANEXO 1 – PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DE LA TESIS DOCTORAL**

Cascales-Campos PA, Ramirez P, Gonzalez-Sanchez MR, Alconchel F, **Martinez-Insfran LA**, Sanchez-Bueno F, Robles R, Pons JA, Vargas A, Sanmartin J, Royo-Villanova M, Parrilla P. OrTHtopic Liver Transplantation With Elderly Donors (Over 80 Years of Age): A Prospective Evaluation. *Transplant Proc* 2018; 50:359–600 [PMID: 30577243 DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.08.005]

**Martínez Insfran LA**, Gomez Pérez B., Cascales Campos, P., Ramirez Romero P., Parrilla Paricio P. Análisis de supervivencia según edades de donantes en trasplantados de hígado por hepatocarcinoma. Desterrando viejos mitos. In: Lozano Reina G., Planes Muñoz D., Ponce Gea A, editor. Caminando hacia el futuro: tendencias metodológicas de los jóvenes investigadores. 1st. Murcia: EDITUM; 2019. p. 177–92. ISBN: 978-84-09-09149-2

**Martinez-Insfran LA**, Ramirez P, Cascales P, Alconchel F, Ferreras D, Febrero B, et al. Early Outcomes of Liver Transplantation Using Donors After Circulatory Death in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study. *Transplant Proc* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Mar 15];51(2):359–64. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.10.021

Cascales-Campos P, **Martinez-Insfran LA**, Ramirez P, Ferreras D, Gonzalez-Sanchez MR, Sanchez-Bueno F, et al. Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Outside the Milan Criteria After Downstaging: Is It Worth It? *Transplant Proc*. 2018;

## **ANEXO 2 – COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL**

IMPACTO DE LA EXPANSIÓN DE LOS CRITERIOS DE MILÁN EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN TRASPLANTADOS DE HÍGADO POR HEPATOCARCINOMA. SERIE UNICÉNTRICA DE 92 CASOS- XXII Reunion Nacional de Cirugía. Santander, 2019.

Resultados del trasplante hepático por Hepatocarcinoma con Donantes Maastricht III y por Muerte Encefálica. 89º Congreso Argentino de Cirugía. Buenos Aires. Diciembre del 2018.

ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EDADES DE DONANTES EN TRASPLANTADOS DE HIGADO POR HEPATOCARCINOMA. DESTERRANDO VIEJOS MITOS. Póster Impreso. III Jornadas Científicas del IMIB-Arrixaca. Murcia

Combined Hepatocarcinoma-cholangiocarcinoma in Patients Treated as Hepatocarcinoma. 13th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Geneva, Switzerland. 4-7 September 2018.

Impact of the donor age and comorbidities on graft survival after liver transplant due to hepatocellular carcinoma. Experience in 100 consecutive cases. Poster. Congreso Internacional de la “The Transplantation Society” TTS. Madrid, julio 2018.

Análisis de supervivencia según edades de donantes en trasplantados hepáticos por Hepatocarcinoma. Desterrando viejos mitos. Poster. XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la Asociación Española de Cirujanos. Zaragoza. 22 al 24 de noviembre 2017

Hepatocolangiocarcinoma combinado tipo clásico en pacientes intervenidos por Hepatocarcinoma. Póster. XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la Asociación Española de Cirujanos. Zaragoza. 22 al 24 de noviembre 2017

Trasplante hepático en pacientes con Hepatocarcinoma, fuera de los Criterios de Milán pero dentro de los criterios “Up to Seven” tras downstaging. Merece la pena? XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la Asociación Española de Cirujanos. Zaragoza. 22 al 24 de noviembre 2017.

Análisis de la Supervivencia de los trasplantados hepáticos con donante mayor o igual a 75 años en pacientes con VIH +. XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la Asociación Española de Cirujanos. Zaragoza. 22 al 24 de noviembre 2017

Resultado del trasplante hepático en pacientes con Hepatocarcinoma fuera de los criterios de Milán pero dentro de los criterios “Up to Seven” tras downstaging. Merece la pena? Reunión nacional de cirugía. Málaga. 18 al 20 octubre 2017

Hepatocolangiocarcinoma combinado tipo clásico en pacientes trasplantados hepáticos por Hepatocarcinoma. Un hallazgo infrecuente con marcado carácter pronóstico. XXI Reunión Nacional de Cirugía 18 al 20 de octubre de 2017. Málaga

Hepatocolangiocarcinoma combinado tipo clásico en pacientes trasplantados de hígado por Hepatocarcinoma. Un hallazgo infrecuente con marcado carácter pronóstico. Póster. X Congreso de la Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos SATOT. 4 al 6 de junio del 2017.

Resultado del trasplante hepático en pacientes con Hepatocarcinoma fuera de los criterios de Milán pero dentro de los criterios a suceder y tras downstaging. Merece la pena? Póster. X Congreso de la Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos SATOT. 4 al 6 de junio del 2017.