

# **UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD



## **TESIS DOCTORAL**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA A CORTO Y LARGO  
PLAZO DEL HEPATOCARCINOMA TRATADO  
MEDIANTE RESECCIÓN O TRASPLANTE HEPÁTICO**

## **PHD THESIS**

**SHORT AND LONG-TERM SURVIVAL ANALYSIS OF  
HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATED  
THROUGH LIVER RESECTION OR  
TRANSPLANTATION**

Realizada por: Cristina Magadán Álvarez

Dirigida por: Dr. Juan Carlos Rodríguez Sanjuán

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria  
Santander 2021



D. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ SANJUAN, PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA, como director de la tesis doctoral:

**“ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA A CORTO Y LARGO PLAZO DEL HEPATOCARCINOMA TRATADO MEDIANTE RESECCIÓN O TRASPLANTE HEPÁTICO”.**

CERTIFICA:

Que dicho trabajo ha sido realizado por **Cristina Magadán Álvarez** bajo su dirección y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Juan Carlos Rodríguez Sanjuan

Santander, a 20 de Diciembre de 2022



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Juan Carlos Rodríguez Sanjuan, por su confianza en mi capacidad para realizar esta tesis, por su orientación y su paciencia.

Al Dr. Jose Manuel Olmos Martínez sin cuya tutorización no habría podido finalizar este proyecto.

A la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo, por su apoyo, asesoría y calidad humana.

A mis padres y familia, que me dieron la vida, y a Natalia, que me enseñó a gestionarla.

A mis amigos, que me han acompañado y apoyado durante este largo camino.

A Jose, porque nada de esto hubiera sido posible sin ti. Este trabajo es la suma de millones de momentos que poco tuvieron que ver con lo académico y que me enseñaron el verdadero valor de los cuidados.





# I. INTRODUCCIÓN

## I.1. CÁNCER HEPATOCELULAR

### I.1.1. Epidemiología

### I.1.2. Etiopatogenia

#### I.1.2.1. VHB

#### I.1.2.2. VHC

#### I.1.2.3. Alcohol

#### I.1.2.4. Otras causas

### I.1.3. Diagnóstico

#### I.1.3.1. Diagnóstico no invasivo

#### I.1.3.2. Diagnóstico invasivo

#### I.1.3.3. Cribado

##### I.1.3.3.1. Candidatos

##### I.1.3.3.2. Instrumentos de cribado

### I.1.4. Estadificación y evaluación pronóstica

#### I.1.4.1. Extensión tumoral

#### I.1.4.2. Función hepática

##### I.1.4.2.1. Clasificación de Child-Pugh

##### I.1.4.2.2. Escala MELD

##### I.1.4.2.3. Clasificación ALBI

#### I.1.4.3. Valoración de los síntomas relacionados con el cáncer (actividad funcional)

##### I.1.4.3.1. ECOG performance status

##### I.1.4.3.2. Índice de Karnofsky

#### I.1.4.4. Sistemas de estadificación

##### I.1.4.4.1. Clasificación de Barcelona

- I.1.4.4.2. Escala de Okuda
      - I.1.4.4.3. TNM
      - I.1.4.4.4. Clasificación del programa italiano de cáncer de hígado
      - I.1.4.4.5. Otras clasificaciones
    - I.1.4.5. Carga tumoral
  - I.1.5. Tratamiento
    - I.1.5.1. Tratamientos resectivos
      - I.1.5.1.1. Resección hepática
      - I.1.5.1.2. Trasplante hepático
        - I.1.5.1.2.1. Criterios de Milan
        - I.1.5.1.2.2. Criterios de la Universidad de California
        - I.1.5.1.2.3. Criterios “up-to-seven”
        - I.1.5.1.2.4. Criterios de Toronto
        - I.1.5.1.2.5. Modelos basados en la determinación de alfa fetoproteína
        - I.1.5.1.2.6. Consideraciones generales sobre los criterios de inclusión en lista de trasplante. Terapias puente y de reducción de estadio.
    - I.1.5.2. Técnicas ablativas
      - I.1.5.2.1. Ablación mediante radiofrecuencia
      - I.1.5.2.2. Inyección de etanol
      - I.1.5.2.3. Ablación por microondas y otras técnicas de ablación
    - I.1.5.3. Otros tratamientos
      - I.1.5.3.1. Radioterapia
      - I.1.5.3.2. Quimioembolización
      - I.1.5.3.3. Radioembolización transarterial

I.1.5.4. Respuesta radiológica

I.1.5.5. Tratamiento adyuvante o neoadyuvante

I.1.5.6. Tratamiento sistémico

I.1.6. Recidiva

## II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

II.1. Justificación

II.2. Hipótesis

## III. OBJETIVOS

III.1. Objetivo principal

III.2. Objetivos específicos

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. Pacientes

IV.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

IV.1.1.1. Criterios de inclusión

IV.1.1.2. Criterios de exclusión

IV.1.2. Grupos de pacientes

IV.1.2.1. Grupo de resección hepática

IV.1.2.2. Grupo de trasplante

IV.2. Variables estudiadas

IV.2.1. Variables relacionadas con las características clínicas y demográficas y el riesgo quirúrgico

IV.2.2. Variables relacionadas con el diagnóstico

IV.2.3. Variables relacionadas con el estadiaje prequirúrgico

IV.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento puente

IV.2.5. Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico

IV.2.5.1. Resección quirúrgica

IV.2.5.2. Trasplante hepático

IV.2.6. Variables relacionadas con el estudio histológico

IV.2.7. Variables relacionadas con el seguimiento

IV.3. Análisis estadístico

## V. RESULTADOS

V.1. Análisis descriptivo general

V.2. Análisis por subgrupos

V.2.1. Grupo 1

V.2.2. Grupo 2

V.2.3. Análisis comparativo

V.3. Análisis comparativo de las variables relacionadas con el diagnóstico obtenidas mediante técnicas de imagen y las observadas tras el análisis histológico de las piezas quirúrgicas

V.3.1. Grupo 1

V.3.2. Grupo 2

V.4. Análisis de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia global y específica y en la recidiva

V.4.1. Supervivencia global

V.4.1.1. Pacientes estudiados

V.4.1.2. Grupo 1

V.4.1.3. Grupo 2

V.4.2. Supervivencia específica

V.4.2.1. Pacientes estudiados

V.4.3. Recidiva y supervivencia libre de enfermedad

V.4.3.1. Pacientes estudiados

V.4.4. Valoración de la capacidad discriminativa. Curvas ROC

V.4.4.1. Mortalidad global

V.4.4.2. Mortalidad específica

V.4.4.3. Recidiva

- VI. DISCUSIÓN
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. BIBLIOGRAFÍA

## ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
AAD	Antivirales de acción directa
AFP	Alfa fetoproteína
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASR	Tasa de incidencia ajustada por edad
BCLC	Clasificación de Barcelona
CEUS	Ecografía con contraste
CHC	Carcinoma hepatocelular
CM	Criterios de Milán
DE	Desviación estándar o típica
DM	Diabetes mellitus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGNA	Esteatohepatitis grasa no alcohólica
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodesoxiglucosa
HTP	Hipertensión portal
IC	Intervalo de confianza
KPS	Karnofsky performance status
LEQ	Lista de espera quirúrgica
LI-RADS	Liver Imaging Reporting And Data System
MELD	Model for End-stage Liver Disease
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAAF	Punción-aspiración con aguja fina
PET	Tomografía por emisión de positrones
PS	Performance status
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RF	Radiofrecuencia
RH	Resección hepática
RMN	Resonancia magnética nuclear
RVS	Respuesta viral sostenida

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SETH	Sociedad Española de Trasplante Hepático
TAC	Tomografía axial computarizada
TACE	Quimioembolización transarterial
TARE	Radioembolización transarterial
THO	Trasplante hepático ortotópico
TIPS	Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
UCSF	Universidad de California en San Francisco
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

## I. INTRODUCCIÓN



## I.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR

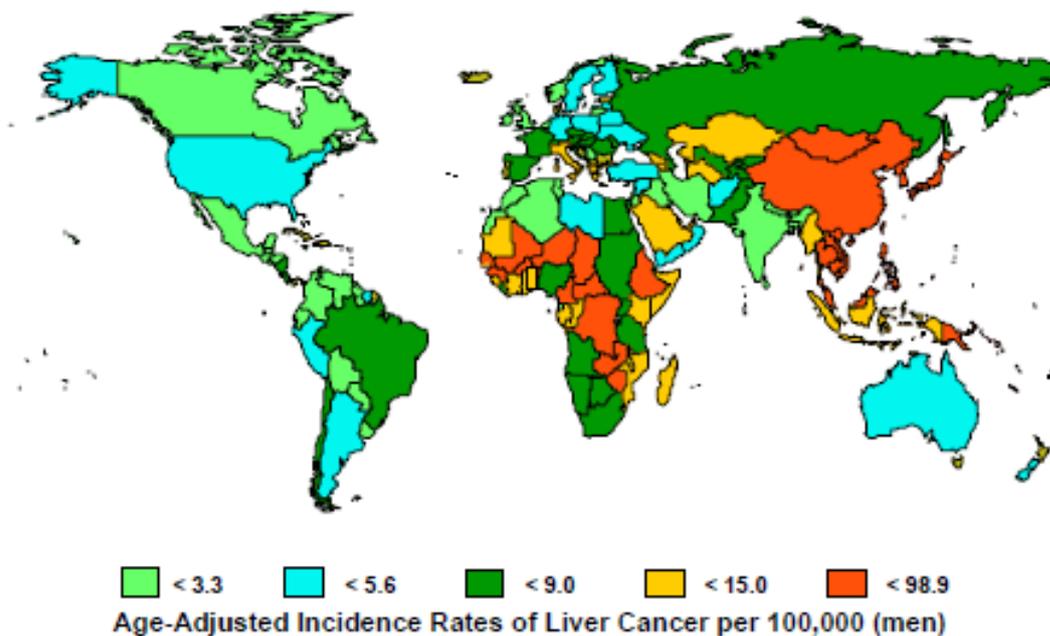
El **carcinoma hepatocelular** (CHC) o **hepatocarcinoma** es una neoplasia maligna primaria de células hepáticas epiteliales. Esta definición abarca desde un tumor bien diferenciado con células epiteliales indistinguibles de los hepatocitos normales hasta una neoplasia pobremente diferenciada.

El CHC es el quinto tumor más frecuente a nivel mundial (1–3). Supone la segunda causa de muerte por cáncer globalmente (1–5) y la primera en pacientes cirróticos (6,7). Además, constituye el 90% de los tumores primarios que afectan al hígado (1,4,5).

### I.1.1. Epidemiología

La **distribución mundial** del CHC no es homogénea, esto se relaciona con la diferente implicación geográfica de cada uno de los factores de riesgo asociados (6–8).

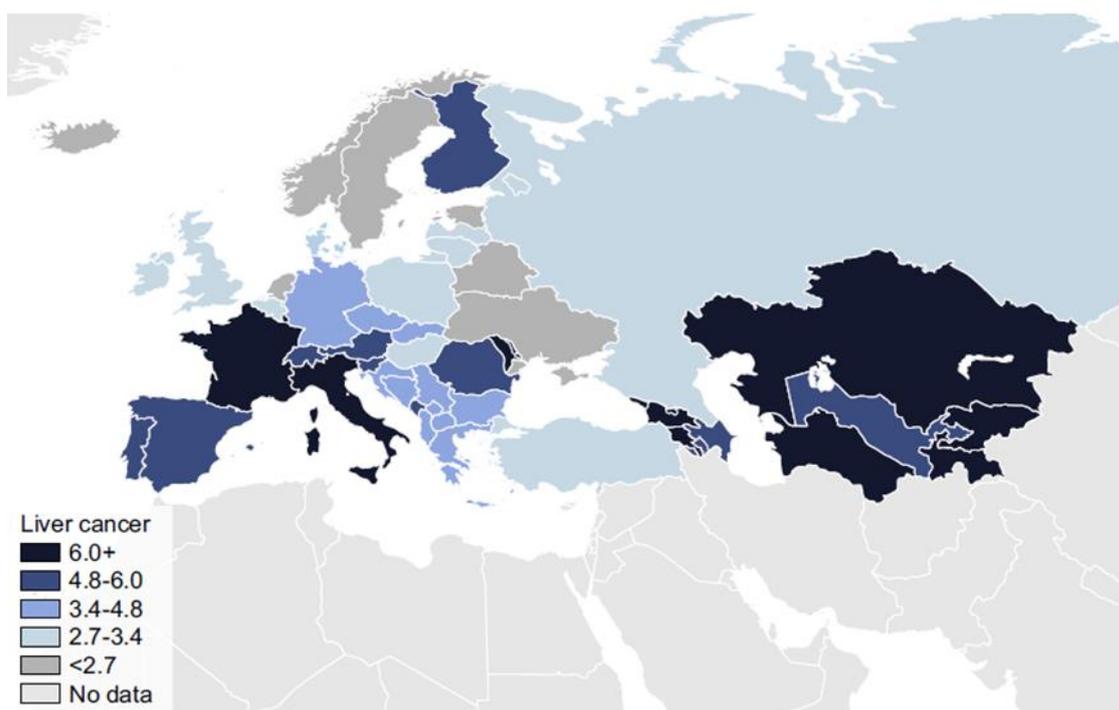
Las tasas de **incidencia** más altas a nivel mundial se reportan en el este de Asia y el África Subsahariana, en donde se originan el 85% de todos los casos (Figura 1) (6).



**Figura 1.** Tasa de incidencia de CHC por cada 100.000 habitantes, ajustada por edad en varones. Estimaciones para el año 2000 (6).

Sin embargo, incluso dentro de estas regiones se observan una importante variabilidad. Cabe destacar las diferencias observadas en el sudeste asiático donde países como Japón registran una tasa casi 4 veces menor que la de Mongolia (29,21 frente a 98,93 por cada 100.000 habitantes respectivamente) (6).

En contraste Australia, Nueva Zelanda, Europa y América presentan incidencias por debajo de 10 casos por cada 100.000 habitantes, existiendo además, una menor variabilidad entre países (6). En Europa, la incidencia también es menor, con la excepción del sur de Europa, especialmente en los hombres (Figura 2) (1,6).



**Figura 2.** Tasas de incidencia (por 100.000 habitantes) de cáncer primario de hígado según su distribución geográfica, ajustadas por edad. La intensidad del color es proporcional a la magnitud de la incidencia. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. Los datos se refieren a todos los cánceres de hígado primarios (carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático y cáncer de hígado de diferenciación mixta).

Así mismo, se ha estudiado la incidencia de este trastorno en diferentes grupos étnicos y en población inmigrante, concluyendo que existe una estrecha relación entre los factores de riesgo, la susceptibilidad genética y las tasas de incidencia de esta población (6).

La incidencia de CHC aumenta progresivamente con la edad en todas las poblaciones, alcanzando el pico hacia los 70 años, siendo más frecuente en los varones con una proporción estimada de 2-2,5:1 en comparación con las mujeres (1), aunque varía desde 1,4 a 3,3 (6).

Los cambios en la incidencia relacionados con la edad presentan una importante variabilidad geográfica (6). En la mayoría de las áreas de alto riesgo, como el sudeste asiático o la costa occidental de África, las tasas de cáncer hepático aumentan a partir de los 20 años alcanzando el pico máximo a los 50 años, estabilizándose después. Sin embargo, los países de bajo riesgo, al igual que la población caucásica, muestran un patrón típico de incremento constante y proporcional con la edad (6). La tasa de incidencia específica por edad parece reflejar igualmente las diferencias en la historia natural de los virus hepatotropos, principales factores relacionados con este tipo de neoplasia, así como los patrones de exposición a otros factores de riesgo (6).

Por otra parte, hay que recordar que la incidencia de CHC está aumentando, tanto a nivel global como en Europa en particular, en donde este tumor representa una de las principales causas de muerte por cáncer en la actualidad (1,3,6). Así, entre 1990 y 2015 los nuevos casos diagnosticados en el mundo se incrementaron un 75% (1,9). Este incremento guarda fundamentalmente relación con cambios demográficos, especialmente en la pirámide poblacional y, en menor medida, con el crecimiento de la población (9).

El aumento de la esperanza de vida, sobre todo en los países desarrollados, ha permitido que un mayor número de personas alcance los 70 años, que es la edad entorno a la que se sitúa el pico de incidencia del CHC, mientras que en los países en vías de desarrollo esta cifra es considerablemente menor (1). De hecho, durante las últimas décadas las tasas de incidencia ajustadas por edad han aumentado en muchos países desarrollados como EEUU, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y en la mayoría de los países europeos; a la inversa, algunos países con altas tasas de incidencia como China y África subsahariana oriental han experimentado una disminución de más del 20% (6,9).

El CHC muestra una alta letalidad. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los casos no superan el primer año tras el diagnóstico (6). En el período comprendido entre 1990 y 1999 en Europa la supervivencia a 5 años se situó en un 6,5%, con escasas diferencias entre géneros, lo que sugiere que el diagnóstico en ambos sexos se realiza en estadios similares (6). A pesar de los avances terapéuticos, si consideramos las tasas brutas anuales de mortalidad, podemos observar que la mortalidad de este cáncer continúa siendo elevada. Así, durante el año 2008, fallecieron por este motivo 21.000 pacientes en EEUU y otros 18.000 en Europa, siendo las tasas de incidencia registradas durante ese año de 65.000 y 60.000 casos, respectivamente (1).

Además, durante las últimas décadas, la mortalidad por CHC aumentó en los hombres en la mayoría de los países europeos (por ejemplo, Austria, Dinamarca, Alemania, Grecia, Irlanda, Portugal, Noruega, España, Suiza y Reino Unido), aunque disminuyó en otros como Finlandia, Francia, Italia, Holanda y Suecia (10). En EEUU, la mortalidad por CHC parece haber aumentado alrededor de un 40% entre 1990 y 2004, en contraste con la mortalidad por cáncer en general, que disminuyó aproximadamente un 18% durante el mismo período (11).

En nuestro país, según el informe “Las cifras del cáncer en España 2020” publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia estimada fue de 6.595 casos (4.971 en varones y 1.624 en mujeres) suponiendo el 2,4 % de todos los cánceres (12). Su incidencia se mantiene estable desde 1993, siendo el séptimo cáncer más frecuente en varones y el decimoquinto en mujeres. Según este informe, la supervivencia a 5 años se sitúa en torno al 18%, mientras que, a nivel global, fue responsable de un 8,2% de los fallecimientos en 2018 (12).

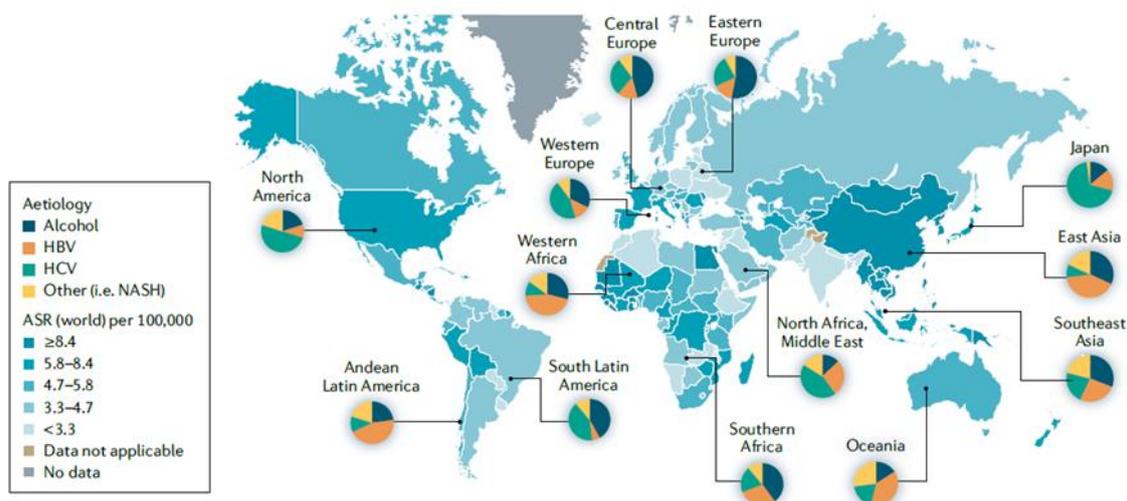
### I.1.2. Etiopatogenia

El desarrollo de hepatocarcinoma es un proceso complejo que implica un daño inicial inflamatorio que provoca necrosis de hepatocitos y regeneración celular que conduce finalmente hacia la fibrosis hepática. Es el resultado de la acumulación de múltiples alteraciones genéticas y modificaciones epigenéticas que justifican la gran heterogeneidad molecular encontrada (7).

Más del 80% de CHC se relacionan con un factor etiológico conocido, destacando por su frecuencia las infecciones virales crónicas, el consumo de alcohol y la exposición a aflatoxinas (1,6). Sin embargo, el CHC puede desarrollarse en el contexto de una cirrosis de cualquier origen: esteatohepatitis grasa no alcohólica (EGNA), hemocromatosis, hepatitis autoinmune, déficit de alfa-1-antitripsina, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Wilson, porfirias u otras hepatopatías metabólicas (13). De hecho, entre las causas de cirrosis que presentan un mayor riesgo se encuentra la hemocromatosis. Cerca de un 45% de los pacientes con cirrosis por hemocromatosis desarrollan CHC. Sin embargo, dado que esta enfermedad es mucho menos frecuente que la infección por virus hepatotropos o el alcohol, no supone un porcentaje significativo en el cómputo total de las causas de hepatopatía asociadas a este tumor. Por el contrario, al menos en EEUU, la EGNA y el síndrome metabólico, contribuyen numéricamente más a la carga de CHC que cualquier otro factor de riesgo, incluida la

infección por el virus de la hepatitis C (VHC), debido a la alta prevalencia de estos trastornos en la población general (14).

Estos factores se distribuyen de manera variable en función del área geográfica, la raza o la etnia, entre otros (15) (Figura 3). En contraste, un 9% de los CHC se desarrollarán sobre una hepatopatía sin cirrosis y hasta un 4% sobre un hígado sano.



**Figura 3.** Tasa de incidencia ajustada por edad (ASR) según el área geográfica y la etiología (15).

A nivel mundial, entre un 75 a un 80% de los casos son atribuibles a una infección viral persistente, ya sea el virus de la hepatitis B (VHB), que constituye entre el 50 y el 55% de los casos, o el VHC, entre el 25 y el 30% (6). Por tanto, el 15% de los casos se atribuyen a otras etiologías no relacionadas con la infección viral (1,15).

El riesgo de CHC varía según el grado de afectación hepática, alcanzando el máximo en caso de cirrosis (7,13). Se describe un riesgo menor al 1% anual en pacientes con hepatopatía crónica sin fibrosis que aumenta hasta el 7% anual tras el desarrollo de cirrosis (8). De hecho, se estima que entre el 80 y el 85% de estos tumores se

desarrollan en pacientes con cirrosis hepática y que en torno al 30% de los pacientes cirróticos desarrollarán CHC a lo largo de su vida (1,6,13).

En general, las características relacionadas con la gravedad de la enfermedad hepática (trombopenia, presencia de varices esofágicas), además de la edad avanzada y el sexo masculino, se correlacionan con el desarrollo de CHC entre los pacientes con cirrosis (1). Estas circunstancias repercuten en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad (13).

En los casos de etiología vírica, una vez instaurada la cirrosis hepática, el riesgo de desarrollo de CHC se mantiene a pesar de obtener una respuesta viral sostenida, tanto tras regímenes basados en interferón como con antivirales de acción directa (AAD) en el caso del VHC, así como tras la inhibición de la replicación con análogos de nucleótidos en la infección crónica por el VHB: Esta circunstancia posiblemente se debe al daño estructural y molecular que ya presenta el hígado a pesar de la eliminación de la infección. Por tanto, es importante tener en cuenta que precisamente porque la cirrosis es en sí misma oncogénica, aunque se elimine la causa de la cirrosis y el riesgo de CHC disminuya, este sigue siendo superior al de la población general (13).

#### I.1.2.1. VHB

Si hacemos referencia a la población mundial, la infección por VHB constituye la principal causa de CHC, siendo responsable de más del 50% de los casos (1). Es especialmente frecuente en África y el este de Asia, en donde más del 60% de los casos reconoce este origen, mientras que en Occidente la infección por este virus es la causante del 20% de estos tumores (1,15).

En las áreas más desarrolladas, la adquisición de la infección por VHB ocurre más frecuentemente a partir de la adolescencia, a través del contacto sexual, las transfusiones sanguíneas u otros procedimientos de riesgo. Por tanto, el impacto de cofactores como el alcohol o el tabaco se reflejan en la incidencia en aquellos grupos de más avanzada edad (6). En contraste, en los países menos desarrollados esta

exposición al virus ocurre en los primeros años de vida a través de la transmisión materno-infantil. Por ello, el impacto de estos cofactores es menor, a excepción de la exposición a las aflatoxinas, por lo que la tasa de incidencia aumenta a edades más tempranas (6).

El VHB es un virus ADN que puede integrarse en el genoma del huésped induciendo mutaciones que permiten la activación de algunos oncogenes. En pacientes infectados, la incidencia de este tumor aumenta en relación con el aumento de la carga viral, la duración de la infección y la gravedad de la enfermedad hepática (7). De hecho, el CHC asienta sobre hígado cirrótico hasta en el 80% de los casos en el contexto de la infección por VHB, aunque también puede aparecer en fases previas a la cirrosis en un porcentaje nada desdeñable (13). Entre los factores de riesgo para el desarrollo de CHC en esta población se incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, una infección de larga evolución, los antecedentes familiares de CHC, la exposición a aflatoxinas, el tabaco, el alcohol, la coinfección por VHC o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), altos niveles de replicación con elevados niveles de ADN del VHB e infección por el genotipo C (1,13).

El impacto global que ha generado la vacunación infantil frente al VHB ha contribuido al descenso en las tasas de CHC relacionado con esta etiología (1,6). En este sentido, la incidencia de casos relacionados con este virus ha disminuido un 35% entre 1990 y 2015 (9).

#### I.1.2.2. VHC

Ya hemos comentado que la infección por VHC es la responsable del 25-30% de los casos de CHC en el mundo. Sin embargo, en EEUU, Europa y Japón es el principal factor de riesgo junto al consumo excesivo de alcohol (7,15). El aumento en las tasas

de infección por VHC en Europa entre 1940 y 1960 supuso un incremento en la incidencia de CHC (1).

De hecho, en Europa y Japón la diseminación del virus ocurrió antes que en Estados Unidos por lo que la incidencia de este tumor parece haber alcanzado en los primeros su meseta e incluso en algunas áreas está disminuyendo (7). Por el contrario, en los EEUU, donde la propagación del VHC se produjo más tarde, la incidencia sigue aumentando y se prevé que se estabilice en los próximos años.

A diferencia del VHB, el VHC es un virus de ARN que no se integra en el genoma del huésped y, por lo tanto, el riesgo de CHC se limita principalmente a aquellos casos que desarrollan cirrosis o daño hepático crónico con puentes de fibrosis. Así, los pacientes con infección por VHC sin fibrosis significativa tienen un riesgo anual menor del 1%, incrementándose hasta el 3 y el 7% anual en casos de fibrosis avanzada o cirrosis (13,16).

En las últimas décadas se ha señalado que existe un incremento del riesgo en los genotipos 1b (17) y 3 del VHC (18). Otros estudios han identificado como factores de riesgo significativos la edad avanzada, un IMC bajo, la presencia de varices esofágicas, recuentos plaquetarios y leucocitarios bajos así como bajos niveles de albúmina y elevaciones de enzimas hepáticas, en el desarrollo de este tipo de neoplasias (16).

A pesar de que la incidencia de CHC relacionado con el VHC se ha incrementado entre 1990 y 2015 en un 114% (9), cabe esperar que la previsible erradicación del VHC, gracias al uso generalizado de la terapia con AAD, se traduzca en una disminución del riesgo de CHC, tanto de novo como de su recurrencia. En un estudio llevado a cabo en EEUU se ha señalado que una proporción cada vez mayor de pacientes con infección por el VHC son tratados con éxito hasta lograr una respuesta viral sostenida (RVS), lo que ha resultado en una reducción del 50% al 80% en el riesgo de CHC (19). Sin embargo, esta expectativa ha sido cuestionada en el caso de los pacientes con antecedente de CHC previo al inicio de la AAD (8). Además, los pacientes con cirrosis inducida por el VHC continúan teniendo un riesgo persistente de desarrollar CHC (>2%

por año), incluso después de que se obtenga la RVS y, por lo tanto, deben permanecer bajo una estrecha vigilancia (20).

### I.1.2.3. Alcohol

El consumo excesivo de alcohol es otro de los factores etiológicos más relevantes en nuestro medio. Además de su posible efecto carcinogénico, es una de las primeras causas de cirrosis hepática, que, como hemos comentado, constituye un factor de riesgo independiente de CHC. Por otra parte, la ingesta crónica de alcohol también puede aumentar el riesgo de CHC por otras etiologías. Así, varios estudios revelan un mayor riesgo de CHC en los portadores del VHB que consumen alcohol en comparación con los que no consumen alcohol (6). La incidencia anual de CHC en las personas con consumo excesivo de alcohol es muy variable y oscila entre el 0,6 al 5,6%, según diversos estudios (21–23). Al igual que sucede en los pacientes con infección vírica, los factores de riesgo asociados con el desarrollo de CHC descritos en la población con consumo excesivo de alcohol, comprenden la edad mayor de 55 años, el recuento plaquetario inferior a 125.000 plaquetas, los niveles de bilirrubina mayores de 1,5 mg/dL y la albúmina menor de 3,8 g/dL, factores en estrecha relación con la función hepática (21).

Al igual que sucede con la infección por VHC, la incidencia de CHC relacionado con el consumo excesivo de alcohol se ha incrementado en los últimos años. Concretamente, entre 1990 y 2015 aumentó en un 109% (9) y continúa siendo la causa más importante de CHC en España (8).

### I.1.2.4. Otras causas

Entre las causas de cirrosis que se asocian a un mayor riesgo de CHC se encuentra la **hemocromatosis**. Ya hemos comentado que en torno a un 45% de pacientes con hemocromatosis desarrollarán un CHC a lo largo de su vida (1,13). Sin embargo, dado

que es mucho menos frecuente que las infecciones víricas o el alcohol, no supone un porcentaje significativo de los casos de CHC (13).

La **aflatoxina B1** se produce por cepas de *Aspergillus flavus* y otros hongos (13). Su exposición en la dieta constituye un importante cofactor en algunas partes de África y Asia (1). Algunos estudios han reflejado una fuerte correlación entre esta exposición, las mutaciones en la *proteína tumoral 53 (TP53)*, concretamente en el codón 249, y la incidencia de CHC, particularmente cuando coexisten con la infección por VHB (6,24).

La **enfermedad hepática metabólica** se ha convertido en una importante causa de CHC en regiones desarrolladas (7,15). Este concepto incluye un amplio espectro: desde la esteatosis hepática hasta la EGNA que puede progresar a fibrosis y favorecer la aparición del hepatocarcinoma (25). Ya hemos comentado que el CHC puede surgir en ausencia de cirrosis pero su incidencia real, prevalencia, factores de riesgo y patogenia aún no está clara (4).

Con el aumento en la prevalencia de diabetes y obesidad, la enfermedad hepática metabólica es cada vez más frecuente, afectando ya a más de una cuarta parte de la población mundial y al 60% de los pacientes diabéticos, alcanzando el 90% en la población obesa (25). Hay que tener presente que tanto la obesidad como la diabetes deben considerarse como factores de riesgo en el desarrollo del cáncer hepático. Por ejemplo, en algunos estudios se ha observado que el riesgo relativo de cáncer hepático es cuatro veces mayor en los varones obesos (RR: 4,52). En las mujeres este incremento es menor (RR: 1,58), mientras que en los pacientes diabéticos el riesgo se duplica (RR: 2,16) (4,26,27).

La incidencia de HCH es mayor en pacientes con EGNA asociada con el síndrome metabólico, la diabetes y la obesidad, circunstancia por otra parte bastante habitual (1,7). Además, el síndrome metabólico tiene un riesgo adicional en aquellos pacientes que presentan hepatitis crónica viral (1).

En cualquier caso, esta incidencia de HCH en la EGNA es muy heterogénea, variando desde 0,25 al 7,6% (1). No obstante, los datos epidemiológicos sugieren que el

incremento en la incidencia de CHC en los países occidentales es, al menos parcialmente, secundario a un aumento en la prevalencia de EGNA (4). Se ha señalado que la proporción de casos con CHC relacionados con EGNA entre 2005 y 2012 fue del 10% en Europa (5), mientras que se estima que en EEUU se pueden desarrollar en los próximos años entre 500.000 y 900.000 nuevos casos de CHC, como resultado de la alta prevalencia de síndrome metabólico y EGNA.

Por otro lado, algunos estudios relacionan la incidencia de este tumor con la dieta (28), mientras que otros señalan la existencia de una reducción de la incidencia tanto de EGNA como de CHC tras la realización de una cirugía bariátrica (29). También el propranolol o las estatinas podrían estar relacionadas con una reducción de su incidencia (7).

Se ha descrito a su vez un incremento del riesgo entre 1,6 y 5,5 veces mayor tras el empleo de **anticonceptivos orales**, e incluso algunos estudios han mostrado una relación entre la duración del tratamiento y el riesgo de cáncer hepático primario (30).

La **diabetes mellitus** (DM) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CHC (7). Parece existir una asociación que guarda relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, por lo que una duración mayor a 10 años confiere un mayor riesgo de CHC (4). Aunque algunos estudios sugieren que la metformina podría tener un papel protector (7) existen datos controvertidos en pacientes con cirrosis (31).

Finalmente, el **tabaco** se asocia con un incremento del riesgo mientras que el café está asociado con una reducción del mismo (7).

De todo lo expuesto cabe señalar, que los cambios epidemiológicos relacionados con el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas frente al VHC y el aumento de otros factores de riesgo, como el síndrome metabólico asociado con la enfermedad hepática por depósito de grasa, han supuesto nuevos retos en el manejo clínico de estos pacientes (8).

### I.1.3. Diagnóstico

Los hepatocarcinomas son mayoritariamente tumores asintomáticos, mientras que en aquellos casos en los que se describen síntomas estos suelen ser inespecíficos: empeoramiento del estado general, dolor leve en hipocondrio derecho, pérdida de peso, ictericia, etc. De manera excepcional debutan como un abdomen agudo secundario a hemoperitoneo por rotura espontánea del tumor (32).

Por ello, aquellos pacientes con factores de riesgo, hepatopatías crónicas o que presentan cirrosis, con independencia de su etiología, deben ser incluidos en programas de detección precoz.

El CHC puede diagnosticarse mediante criterios no invasivos (radiológicos) o invasivos (citohistológicos).

#### I.1.3.1. Diagnóstico no invasivo

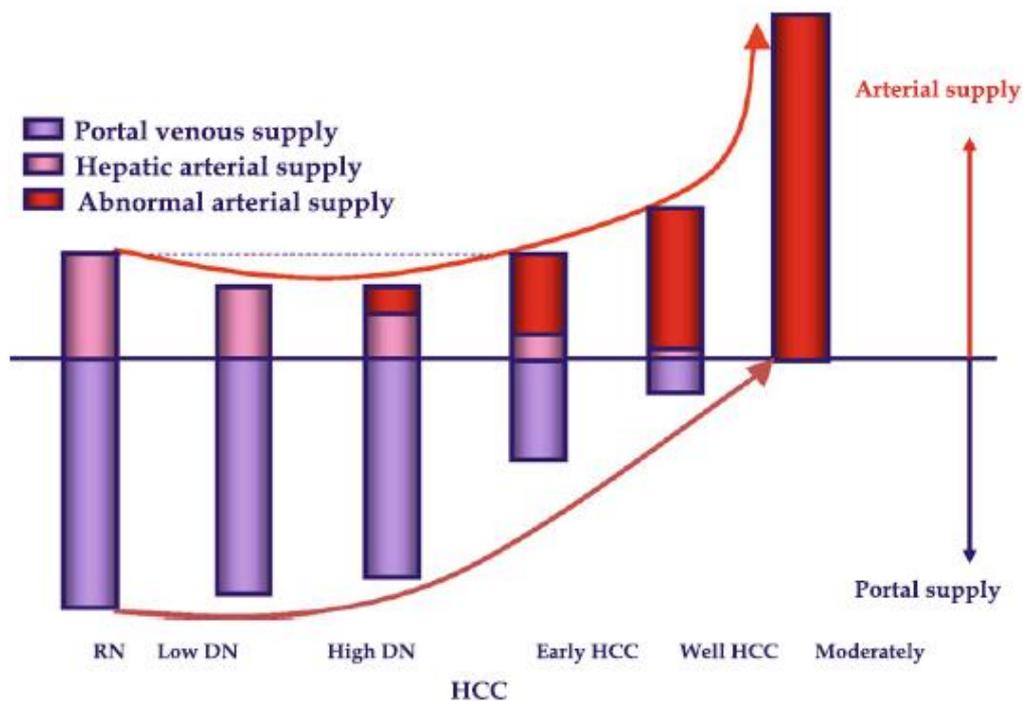
En este grupo destaca el empleo de la ecografía abdominal, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

La ecografía sin contraste se emplea fundamentalmente en el cribado de poblaciones de riesgo, mientras que la ecografía con contraste (CEUS), aunque no se emplea de manera rutinaria, puede ser una herramienta útil para el diagnóstico.

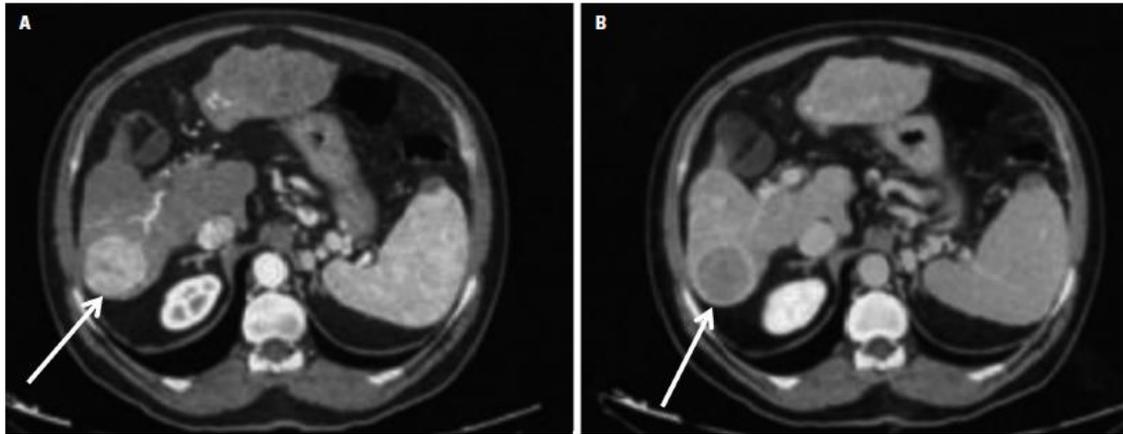
La detección de un nódulo hiper o hipoecoico mediante la ecografía, debe hacer sospechar la posible existencia de un tumor hepático primario y permitir completar su estudio (13,33). La ecografía sin contraste no puede valorar el comportamiento dinámico de la lesión, por lo que nunca podrá aportar un diagnóstico definitivo (13).

Tanto la TAC como la RMN son las pruebas de elección en el diagnóstico y estadificación del hepatocarcinoma. Sin embargo, no existe evidencia científica suficiente que avale su empleo como cribado en pacientes con cirrosis hepática (13).

El diagnóstico por imagen del CHC en el contexto de la cirrosis hepática fue aceptado en 2001, cuando las exploraciones dinámicas demostraron la existencia de un patrón típico (33,34). A medida que el nódulo displásico evoluciona a CHC se desarrolla un proceso neoangiogénico que comprende la sustitución de la vascularización venosa por una exclusivamente arterial (35). En las técnicas radiológicas dinámicas (TAC y/o RMN con contraste) este patrón vascular se refleja característicamente como hipercaptación de contraste en fase arterial con lavado en las fases venosa portal o tardía (1,13,35). Dentro del contexto adecuado, la cirrosis hepática, este patrón se considera diagnóstico de CHC con una alta especificidad (mayor del 95%).



**Figura 4.** Cambios histológicos desde el nódulo regenerativo (RN) hasta el CHC (HCC) pasando por el nódulo displásico (DN) (35).



**Figura 5.** Patrón típico observado mediante TAC. En la fase arterial (imagen A) se observa hipercaptación de la lesión. En la fase venosa (imagen B) se observa lavado respecto al parénquima hepático (13).

Se han descrito otros hallazgos que ocurren con mayor frecuencia en los CHC que en los nódulos regenerativos o displásicos: hiperintensidad en la RMN ponderada en T2, hiperintensidad en la RMN ponderada por difusión, grasa o hemorragia intralesional, realce periférico, presencia de cápsula o pseudocápsula o arquitectura en mosaico, entre otros (1,13). Estos hallazgos aumentan la probabilidad de que la lesión analizada sea un hepatocarcinoma. Sin embargo, no tienen una especificidad cercana al 100% y, por lo tanto, no permiten un diagnóstico concluyente por sí solas (1).

En la mayoría de los estudios, se describe una tendencia hacia una mayor sensibilidad de la RMN en comparación con la TAC, con una especificidad que oscila entre el 85% y el 100%. Los resultados varían según el tamaño de la lesión, objetivando que la RMN supera a la TAC, particularmente en lesiones pequeñas (sensibilidad del 48% y 62% para TAC y RMN, respectivamente, en tumores menores de 20 milímetros frente a 92% y 95% para TAC y RMN, respectivamente, en tumores iguales o mayores de 20 milímetros) (36–38).

Estos resultados refuerzan su uso para el diagnóstico no invasivo del CHC, con una ligera disminución de la especificidad para pequeños nódulos tanto mediante TAC como

mediante RMN. Aunque la RMN puede ser marginalmente más sensible que la TC, en un análisis agrupado de estudios comparativos, las diferencias en el rendimiento diagnóstico entre ambas técnicas no permitieron recomendar una herramienta por encima de otra (1,3).

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) es poco habitual. La captación mediante la PET marcada con fluorodesoxiglucosa (FDG) se observa en menos del 40% de los casos y la mayoría de los CHC bien diferenciados no presentan captación (1). Sin embargo, esta captación parece relacionarse con peores valores pronósticos, mayores niveles de alfa fetoproteína (AFP) e invasión vascular, pudiendo emplearse en la selección de pacientes candidatos a tratamiento (1).

En cuanto al diagnóstico de laboratorio, la concentración sérica de AFP es un marcador que se ha empleado tanto para el diagnóstico como el seguimiento del CHC. No obstante, su utilidad, incluso considerando el punto de corte más eficiente (10–20 ng/ml), es controvertida (7). Puede tener utilidad en determinadas situaciones, como cuando aumentan sus niveles de forma progresiva (más de 15 ng/ml al mes) o cuando se observa una elevación disociada respecto a los niveles de las transaminasas (13).

Se ha demostrado también que los niveles elevados de AFP predicen el riesgo de recurrencia del tumor después de la resección (39), la supervivencia y el riesgo de recurrencia del tumor después del trasplante hepático (40), la respuesta a las terapias locorregionales (41) y la supervivencia en CHC avanzado (1,42).

Otros marcadores serológicos como la des-gamma-carboxi-protrombina, la isoforma L3 de la alfa fetoproteína (AFP-L3), el glipican 3, la proteína Golgi 73 y el Dickkopf 1, no han demostrado su utilidad como pruebas diagnósticas ni de vigilancia (7).

### I.1.3.2. Diagnóstico invasivo

Hasta hace unos años, el diagnóstico de CHC debía confirmarse mediante el estudio histológico, lo que conllevaba grandes inconvenientes.

En primer lugar, la biopsia mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica invasiva no exenta de complicaciones. En ocasiones la biopsia puede ser inviable por encontrarse la lesión en una zona inaccesible o puede estar contraindicada, bien por la evolución de la enfermedad de base, por la presencia de trombopenia, coagulopatía, ascitis, etc. La PAAF puede favorecer incluso el riesgo de siembra tumoral en el trayecto de la aguja.

Por otra parte, la sensibilidad de esta prueba oscila entre el 70 y el 90%, dependiendo del tamaño, de la localización y de la experiencia del operador y es más baja en lesiones pequeñas (40% de falsos negativos en lesiones menores de 2 centímetros) y diferencia con dificultad los nódulos displásicos de alto grado frente al CHC en estadio inicial (13). Finalmente, en los CHC de mayor tamaño se debe tener en cuenta la heterogeneidad histológica, por lo que la biopsia podría no reflejar adecuadamente el grado de diferenciación de toda la lesión.

Por ello, tal y como hemos comentado en el epígrafe anterior, desde hace más de 20 años se acepta la posibilidad de realizar el diagnóstico del CHC a través de las técnicas de imagen, fundamentalmente TAC o RMN, en los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, hay que tener presente que la especificidad de las características de la imagen obtenida mediante estas técnicas (hipercaptación en fase arterial y lavado en la fase venosa portal y/o tardía) es menor en los pacientes sin hepatopatía que en la cirrosis, ya que los diagnósticos alternativos se observan con más frecuencia (adenomas hepatocelulares y metástasis hipervasculares) (1). Por tanto, en los pacientes sin cirrosis ni hepatopatía, con antecedentes de neoplasias de otro origen o cuando existen dudas diagnósticas, se emplea la PAAF para realizar el estudio histológico o citológico de las lesiones.

El diagnóstico histopatológico del CHC se basa en los criterios de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Grupo de Consenso Internacional para la Neoplasia Hepatocelular (43,44).

La estadificación morfológica se fundamenta en una evaluación macroscópica e histológica precisa y debe realizarse de acuerdo con la clasificación TNM (Tumor, nodes and metastases), incluida la evaluación del margen de resección (Tabla 1).

<b>Estadio</b>	<b>Tumor (T)</b>	<b>Nódulos (N)</b>	<b>Metástasis (M)</b>
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IIIc	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Tabla 1.** Clasificación TNM (7ª edición).

Los datos sobre el valor pronóstico de la clasificación en CHC no son concluyentes y no existe un consenso sobre el esquema de clasificación que se debe emplear.

Los marcadores inmunohistológicos pueden ser útiles para apoyar o definir el diagnóstico (1). Actualmente, el subtipo de CHC no tiene impacto sobre la toma de decisiones clínicas, sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos excluyen el subtipo fibrolamelar.

### I.1.3.3. Cribado

El cribado consiste en la aplicación periódica de una prueba diagnóstica a individuos con riesgo específico de desarrollar una enfermedad determinada.

Su utilidad y aplicabilidad están influidas por varios factores, como la incidencia de la enfermedad en la población diana, la disponibilidad de pruebas diagnósticas eficientes con costes aceptables, las posibilidades terapéuticas y su efectividad.

En el área de la oncología, el objetivo se basa en la disminución de la mortalidad asociada a la neoplasia, siendo necesario que el diagnóstico se lleve a cabo en una fase asintomática para aplicar tratamientos con potencial intención curativa. Esta opción es únicamente factible cuando el cribado se realiza en la población de riesgo.

#### I.1.3.3.1. Candidatos

Los programas de vigilancia en los pacientes cirróticos tienen como objetivo identificar el CHC en fases precoces que permitan la aplicación de tratamientos con intención curativa (1,13). Con ello se pretende mejorar las tasas de curación, la morbilidad y la supervivencia global en comparación con la población no cribada. Dado que el principal factor de riesgo es la presencia de cirrosis, las recomendaciones de cribado incluyen a los pacientes cirróticos potencialmente tratables en caso de desarrollar un CHC, con independencia de su etiología. Por esta razón, deben considerarse para cribado los pacientes cirróticos en clase funcional Child-Pugh A y B, mientras que los pacientes en estadio Child-Pugh C, en los que no se contempla el trasplante hepático, se excluyen, dado que su pronóstico está más marcado por la enfermedad de base que por la neoplasia (13). Diversos estudios de coste-eficacia han demostrado que los pacientes candidatos a programas de cribado son aquellos que presentan una incidencia anual superior al 1,5% (13,21).

En el caso de los pacientes con cirrosis hepática alcohólica, el riesgo de desarrollar un CHC no es homogéneo (8). En un estudio realizado en España en 2013 se estableció que la incidencia anual de CHC en pacientes Child-Pugh A o B se situaría en torno al 2,5%. Según este estudio, la edad y el recuento plaquetario se pueden utilizar para la estratificación en grupos de riesgo a 5 años (21).

En los pacientes con infección por VHC, ya hemos comentado que, el riesgo de desarrollar esta neoplasia persiste en los pacientes con cirrosis, a pesar de obtener una respuesta viral sostenida tras el tratamiento. En pacientes con fibrosis avanzada el coste-beneficio no está establecido, por lo que no es posible realizar una recomendación precisa (8).

Ya hemos comentado que en pacientes con EGNA o infección por VHB, la neoplasia puede emerger sin una cirrosis de base.

No obstante, en el caso de la hepatopatía crónica por VHB, el cribado se considera coste-eficaz si el riesgo anual es superior al 0,2%. Este corte se excede en adultos asiáticos o africanos con infección activa, aumentando el riesgo en aquellos casos con carga viral elevada y genotipo C (1,8,45).

No se han realizado estudios concluyentes que relacionen el riesgo anual de desarrollar CHC con la EGNA u otras entidades que evolucionan hacia la cirrosis, aunque se considera que debe realizarse el cribado a todos aquellos pacientes que presenten una cirrosis establecida (8).

Por otra parte, la elastografía hepática podría ser una herramienta útil para la determinación de estadios de fibrosis avanzada e hipertensión portal que permitiese la estratificación según el riesgo de desarrollar CHC (8).

#### I.1.3.3.2. Instrumentos de cribado

El cribado puede llevarse a cabo mediante distintas técnicas de imagen y pruebas de laboratorio, aunque la prueba de elección es la ecografía abdominal, que se lleva a cabo en intervalos de 6 meses (3).

La ecografía abdominal es una técnica no invasiva, con una sensibilidad que oscila entre el 60% y el 80% y una especificidad superior al 90% para el diagnóstico precoz (8).

La realización de TAC y RMN no suelen recomendarse por diversos motivos: irradiación, coste-eficacia, excesiva detección de falsos positivos o su menor disponibilidad.

El Colegio Americano de Radiólogos ha desarrollado un sistema estandarizado para realizar las técnicas de imagen, la interpretación de las mismas, la emisión de informes y la recopilación de datos, que engloba el cribado de pacientes con riesgo de desarrollar CHC, conocido como Liver Imaging Reporting And Data System (LI-RADS). Sin embargo, no existen estudios validados que permitan generalizar su uso (1,13).

En cuanto a las pruebas serológicas existen en la actualidad diversos marcadores tumorales, siendo la AFT el más utilizado. Este marcador presenta dos inconvenientes fundamentales: en estadios iniciales puede que no esté aumentado y en pacientes cirróticos se pueden presentar elevaciones transitorias en ausencia de neoplasia.

La AFP se eleva en los pacientes con infección por el VHB y el VHC pudiendo presentar fluctuaciones de sus niveles (46). Por otro lado, solamente una baja proporción de los CHC precoces se acompaña de una elevación de la AFP (10-20%). Puede ser normal hasta en un 40% de todos los CHC y en más del 60% de los tumores de menos de 4 centímetros (13).

Sin embargo, parece existir una correlación entre niveles de AFP y el estadio tumoral, por lo que la AFP puede utilizarse como un marcador de enfermedad avanzada (8).

Algunos estudios han establecido diferentes puntos de corte, entre 10 y 20 ng/mL, siendo en estos casos la sensibilidad del 60% y la especificidad del 80% (8).

La AFP en combinación con la ecografía podría aumentar la sensibilidad en torno a un 6-8%. Con el punto de corte de 20 ng/mL, la AFP aislada tendría una sensibilidad de tan solo el 25-65% (8,13).

Por ello, aunque la AFP elevada es un marcador de riesgo para el desarrollo de CHC, tiene además valor pronóstico y puede ayudar a identificar subgrupos con especial predisposición, su rentabilidad como test de cribado es baja y su uso no se recomienda en las Guías de Práctica Clínica más recientes (1,3,8,13).

El intervalo de cribado se establece teniendo en cuenta dos factores: la incidencia de neoplasia en estas poblaciones y la tasa de crecimiento tumoral. Se han realizado estudios que indican que un intervalo de 6 meses constituye el seguimiento más apropiado, mientras que el seguimiento cada 3 meses no aporta beneficio y el seguimiento anual, aunque es coste-eficaz, disminuye la detección de CHC precoces y acorta la supervivencia (1,8,13).

### **Protocolo de cribado:**

A continuación se expone el algoritmo diagnóstico recomendado por la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) ante la aparición de una nueva lesión o cambios en las lesiones previamente conocidas en el contexto de un paciente cirrótico (Figura 6) (1,8).

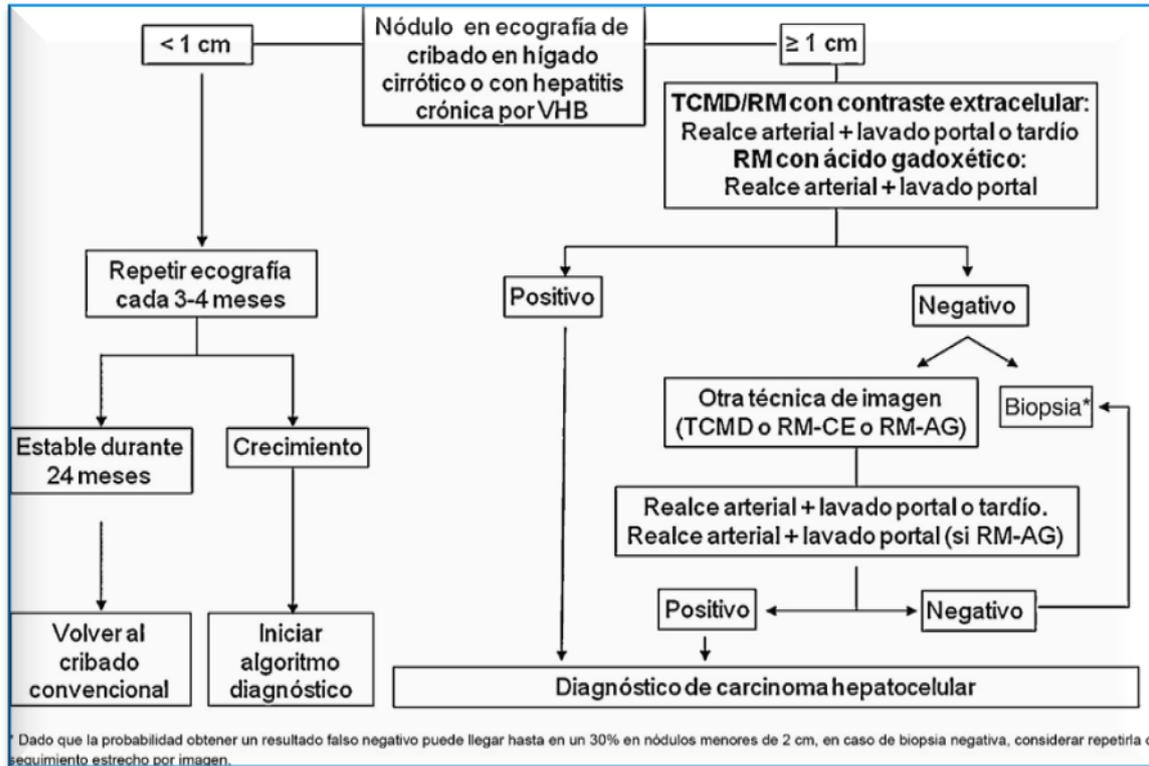
- Lesiones menores de 1 centímetro:

Los estudios anatomopatológicos demuestran que la mayoría de los nódulos menores de 1 centímetro en pacientes con cirrosis hepática no corresponden con un CHC (13,33). Además, la caracterización de estas lesiones mediante otras técnicas radiológicas es difícil dado su pequeño tamaño. Por ello se recomienda el seguimiento ecográfico cada 4 meses durante el primer año y mientras no se observe crecimiento. Esta periodicidad se ha calculado en base a criterios temporales de duplicación de la masa tumoral, que se estima de 2-4 meses (7,13).

- Lesiones mayores de 1 centímetro:

La existencia de un patrón típico en la TAC y/o la RMN son suficientes para establecer el diagnóstico. Cuando hay dudas diagnósticas o resultados no concluyentes, se debe emplear alguna de las pruebas restantes, incluyendo en este caso la CEUS. Si no se confirma el diagnóstico en ambas pruebas de imagen se planteará la biopsia

percutánea, considerando repetirla nuevamente en caso de ausencia de confirmación histológica.



**Figura 6.** Algoritmo para el diagnóstico de CHC (8).

TCMD: TC multidetector, RM-CE: Resonancia magnética con contraste extracelular, RM-AG: Resonancia magnética con ácido gadoxético.

\* Dado que la probabilidad obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta en un 30% en nódulos menores de 2 cm, en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.

#### I.1.4. Estadificación y evaluación pronóstica

Una vez obtenido el diagnóstico, es necesario realizar un estudio de extensión de la enfermedad y una valoración pronóstica. Con ello es posible informar al paciente y a los familiares sobre la expectativa de vida, elegir el tratamiento más adecuado y evaluar su respuesta. El pronóstico de los tumores sólidos depende fundamentalmente del estadio tumoral. Sin embargo, dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática, y que el grado de alteración de la función hepática determina las

opciones terapéuticas y la supervivencia, independientemente de la presencia del CHC, es imprescindible considerar conjuntamente la función hepática y la extensión tumoral. Existen diferentes clasificaciones que evalúan el grado de disfunción hepática, como la clasificación Child-Pugh (47,48), el sistema MELD (49) o la clasificación ALBI (50), que comentaremos con más detalle más adelante. También es importante tener en cuenta la presencia de síntomas relacionados con el cáncer, y que sean evaluados adecuadamente mediante escalas validadas, como por ejemplo la escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (51) o el índice de Karnofsky (52). Por tanto, los sistemas de estadificación para la toma de decisiones clínicas deben incluir la extensión tumoral, la función hepática y la presencia de síntomas asociados al cáncer, porque son los principales factores clínicos relacionados con el pronóstico. Sin embargo, la etiología no ha sido identificada como un factor pronóstico independiente.

#### I.1.4.1. Extensión tumoral

Según el consenso alcanzado por el AJCC (American Joint Committee on Cancer), y dentro del sistema denominado TNM (T, tumor primario; N, ganglios linfáticos regionales; M, metástasis a distancia), se han designado diferentes categorías que clasifican al cáncer de hígado en diferentes estadios. Esta clasificación considera la existencia o la ausencia de invasión de los vasos sanguíneos, el número de nódulos tumorales y el tamaño del tumor más grande (53).

A continuación, describimos los estadios del hepatocarcinoma, agrupados según su pronóstico:

##### ***Estadio I***

- Estadio IA: tumor único de hasta 2 cm de tamaño, con o sin afectación vascular.
- Estadio IB: tumor único de más de 2 cm sin afectación vascular.

### **Estadio II**

- Un sólo tumor que se ha extendido afectando a vasos, o más de un tumor, ninguno mayor de 5 cm.

### **Estadio III**

- Estadio IIIA: más de un tumor, alguno mayor de 5 cm.
- Estadio IIIB: existencia de uno o más tumores de cualquier tamaño que afectan a una rama principal de la vena porta o de la vena hepática con invasión directa de órganos vecinos (incluyendo el diafragma), excluyen la vesícula biliar, o con perforación al peritoneo visceral.

### **Estadio IV**

- Estadio IVA: el tumor afecta a los ganglios linfáticos regionales.
- Estadio IVB: el tumor se ha extendido más allá del hígado, alcanzando otras partes del cuerpo, tales como los huesos o el pulmón.

#### I.1.4.2. Función hepática

El grado de alteración de la función hepática determinará tanto las indicaciones terapéuticas como la supervivencia, independientemente de la presencia del CHC. Por ello es imprescindible considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral.

Los principales factores clínicos relacionados con el pronóstico son las concentraciones séricas de bilirrubina y albúmina, la presencia de ascitis y de otros datos de hipertensión portal (HPT) y la clasificación de Child-Pugh, que engloba alguno de estos aspectos.

##### I.1.4.2.1. Clasificación de Child-Pugh

La clasificación modificada Child-Pugh (tabla 2) valora la gravedad de la enfermedad hepática y tiene en cuenta el grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía.

	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina mg/dL	$\leq 2$	2-3	$>3$
Albúmina g/dL	$>3,5$	3,5-2,8	$<2,8$
Tiempo de protrombina	1-3	4-6	$>6$
INR	$<1,8$	1,8-2,3	$>2,3$
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

**Tabla 2.** Clasificación de Child-Pugh (47,48).

Esta escala fue descrita en 1964 por Child con el objetivo de estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes con hipertensión portal descompensada (47) y posteriormente fue modificada por Pugh, en 1972 (48), cambiando el parámetro de estado nutricional por el tiempo de protrombina, manteniéndose de esta forma vigente hasta la actualidad. Es un score, por tanto, que surgió inicialmente para estratificar el riesgo quirúrgico. Sin embargo, es el sistema más usado para clasificar el grado de disfunción hepática, y es un buen predictor pronóstico para las complicaciones de la hipertensión portal.

#### I.1.4.2.2. Sistema MELD

La escala MELD (del acrónimo inglés MELD, "Model for End-stage Liver Disease") es un sistema de puntuación que se utiliza para medir la gravedad de la enfermedad hepática crónica (49). Fue inicialmente desarrollado para predecir el riesgo de fallecimiento a los tres meses de la cirugía en pacientes que habían sido sometidos a TIPS (Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). Posteriormente se demostró que era también útil para determinar el pronóstico y para priorizar a los pacientes en espera de trasplante hepático ortotópico (THO) (54). Utiliza los valores de algunos parámetros

rutinarios de laboratorio, como la concentración sérica de bilirrubina, el INR y la creatinina. Su fórmula es la siguiente:

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln (Creat)} + 3,78 \text{ Ln (Bili)} + 11,2 \text{ Ln (INR)} + 6,43$$

La puntuación oscila entre 6 y 40 puntos y cuanto menor sea la puntuación mejor es el pronóstico.

#### I.1.4.2.3. Clasificación ALBI

La clasificación ALBI (ALbúmina y BIlirrubina), fue diseñada para predecir la evolución de los pacientes con CHC e incluye la bilirrubina y albumina en su nomograma. Ha sido evaluada en pacientes con CHC en diferentes estadios y que han recibido distintos tratamientos, pero actualmente su uso no forma parte de las recomendaciones de la mayoría de las guías clínicas a la hora de tomar decisiones terapéuticas (50).

#### I.1.4.3. Valoración de los síntomas relacionados con el cáncer (actividad funcional)

El estado o actividad funcional de un paciente (performance status en inglés -PS-) se define como el nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para el autocuidado. El PS se utiliza como complemento de la información médica, para caracterizar el impacto de una enfermedad en el nivel de independencia de un paciente. En pacientes con cáncer, caracterizar el PS es importante porque proporciona información sobre el pronóstico, especialmente en fase avanzada y, como hemos comentado, ayuda a tomar decisiones terapéuticas. El PS es además un componente de la calidad de vida (55).

Los métodos más utilizados en oncología y concretamente en el CHC para valorar el estado funcional son el ECOG y el Karnofsky, que comentaremos a continuación.

#### I.1.4.3.1. ECOG performance status

Es una escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la OMS para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer. Se publicó en 1982 por Oken et al (51) y también se la conoce como escala WHO o Zubrod score. Consiste en 6 niveles de funcionalidad que van desde el funcionamiento normal (ECOG = 0) hasta la muerte (ECOG = 5). Utiliza esencialmente dos elementos para la categorización de los pacientes: la capacidad para deambular y la necesidad de cuidados. En las líneas siguientes recogemos las características de esta clasificación.

**ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.

**ECOG 1:** El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.

**ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.

**ECOG 3:** El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.

**ECOG 4:** El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

**ECOG 5:** Paciente fallecido.

#### I.1.4.3.2. Índice de Karnofsky

La escala o índice de Karnofsky (KPS) fue la primera escala que se desarrolló para evaluar la capacidad funcional. Mide la capacidad de los pacientes para llevar a cabo actividades cotidianas y consiste en una escala numérica que va de 100 (salud normal) a 0 (muerte), descendiendo en valores de 10 en 10 (Figura 7). Cuanto menor es la puntuación, peor es el estado de salud (52).

Esta escala es muy empleada en oncología para expresar de forma resumida el estado general de salud y la calidad de vida de un paciente. Se trata de un método habitual para evaluar diferentes dimensiones de un individuo como el nivel de actividad, la capacidad de trabajo, el nivel de cuidados requeridos, la gravedad y la progresión de la enfermedad o la necesidad de hospitalización.

<b>100.-</b>	Normal: sin quejas, sin indicios de enfermedad
<b>90.-</b>	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
<b>80.-</b>	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos síntomas de enfermedad.
<b>70.-</b>	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
<b>60.-</b>	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a si mismo
<b>50.-</b>	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
<b>40.-</b>	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día
<b>30.-</b>	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte
<b>20.-</b>	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo
<b>10.-</b>	Moribundo
<b>0.-</b>	Fallecido

**Figura 7.** Escala de Karnofsky.

#### I.1.4.4. Sistemas de estadificación

Con el fin de proporcionar un tratamiento estandarizado para CHC, se han propuesto numerosos sistemas de clasificación en las últimas décadas, siendo la Clasificación de Barcelona y el Programa Italiano de Cáncer del Hígado los más ampliamente aceptados. Todos estos sistemas de clasificación se basan en las 3 variables comentadas previamente: la extensión tumoral, la función hepática y el estado general.

##### I.1.4.4.1. Clasificación de Barcelona (BCLC)

La clasificación denominada *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC), publicada originalmente en 2000 (33,34) y progresivamente actualizada hasta su última versión en 2018 (1,3), es el sistema de estadificación recomendado por la mayoría de las sociedades científicas (1,3,8,15).

Clasifica a los pacientes en 5 estadios que se establecen teniendo en consideración los parámetros tumorales, la función hepática y la actividad funcional. Esta clasificación es la única que vincula la estadificación con el tratamiento y que además ha sido validada externamente.

En el estudio de cohortes *BRIDGE* realizado sobre 18.031 pacientes, el estadio más frecuente de la BCLC en Norteamérica, Europa, China y Corea del Sur fue el C, frente al estadio A en Taiwán y Japón (5) .

Incluye variables asociadas al estadio tumoral y la función hepática, relacionándolas con el pronóstico y su respectiva indicación de tratamiento (Figura 8).

- **Estadio 0 o muy inicial:** definido por la presencia de una lesión única menor de 2 centímetros, sin invasión vascular ni lesiones satélites, en pacientes con buen estado general (ECOG 0) y buena función hepática (Child A). Se estima que sólo un 5-10% de los pacientes son diagnosticados en este estadio, aunque esta cifra asciende al 30% en Japón. Estudios recientes indican que la supervivencia a 5

años es del 80% al 90% en pacientes tratados mediante resección quirúrgica de la lesión. Otros estudios han demostrado supervivencias equivalentes tras tratamiento ablativo con radiofrecuencia (RF), con una reducción de los costes. Sin embargo, la resección quirúrgica supone una ventaja al permitir la valoración del riesgo de recurrencia mediante el análisis anatomopatológico.

- **Estadio A o inicial:** definido por la presencia de una lesión mayor de 2 centímetros o 3 lesiones menores de 3 centímetros de diámetro, con buen estado general (ECOG 0) y función hepática preservada. La supervivencia a 5 años en este estadio se sitúa entre el 50% y el 70% tras el tratamiento (resección, THO o tratamiento ablativo).

La ausencia de HTP clínicamente significativa y la bilirrubina normal influyen favorablemente en la supervivencia de los pacientes con tumores únicos que se tratan mediante resección quirúrgica.

En pacientes tratados mediante ablación, los factores pronósticos predictores de supervivencia guardan relación con la función hepática (es mayor en los casos con una clasificación de Child-Pugh A), el tamaño tumoral y la respuesta inicial al tratamiento ablativo.

El THO se plantea como un tratamiento oncológico y de la hepatopatía subyacente. Las variables relacionadas con el pronóstico son ampliamente conocidas: lesiones menores de 5 centímetros o 3 lesiones menores o iguales a 3 centímetros (Criterios de Milán, a los que luego nos referiremos).

- **Estadio B o intermedio:** incluyen pacientes con múltiples lesiones, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Esta definición incluye un amplio rango de pacientes por lo que ha generado algunas controversias, habiéndose realizado subestratificaciones de este grupo en función de la carga tumoral y la función hepática (1).

En este estadio, el principal tratamiento es la quimioembolización transarterial (TACE).

- **Estadio C o avanzado:** en esta categoría se incluyen aquellas neoplasias sintomáticas, con invasión macrovascular o diseminación extrahepática (adenopatías o metástasis). La mediana de supervivencia es de 6 a 8 meses o del 25% al año.
- **Estadio D o terminal:** incluye a pacientes muy sintomáticos y con mala función hepática (Child-Pugh C). En ellos la mediana de supervivencia es menor de tres meses y únicamente está indicado el tratamiento sintomático.

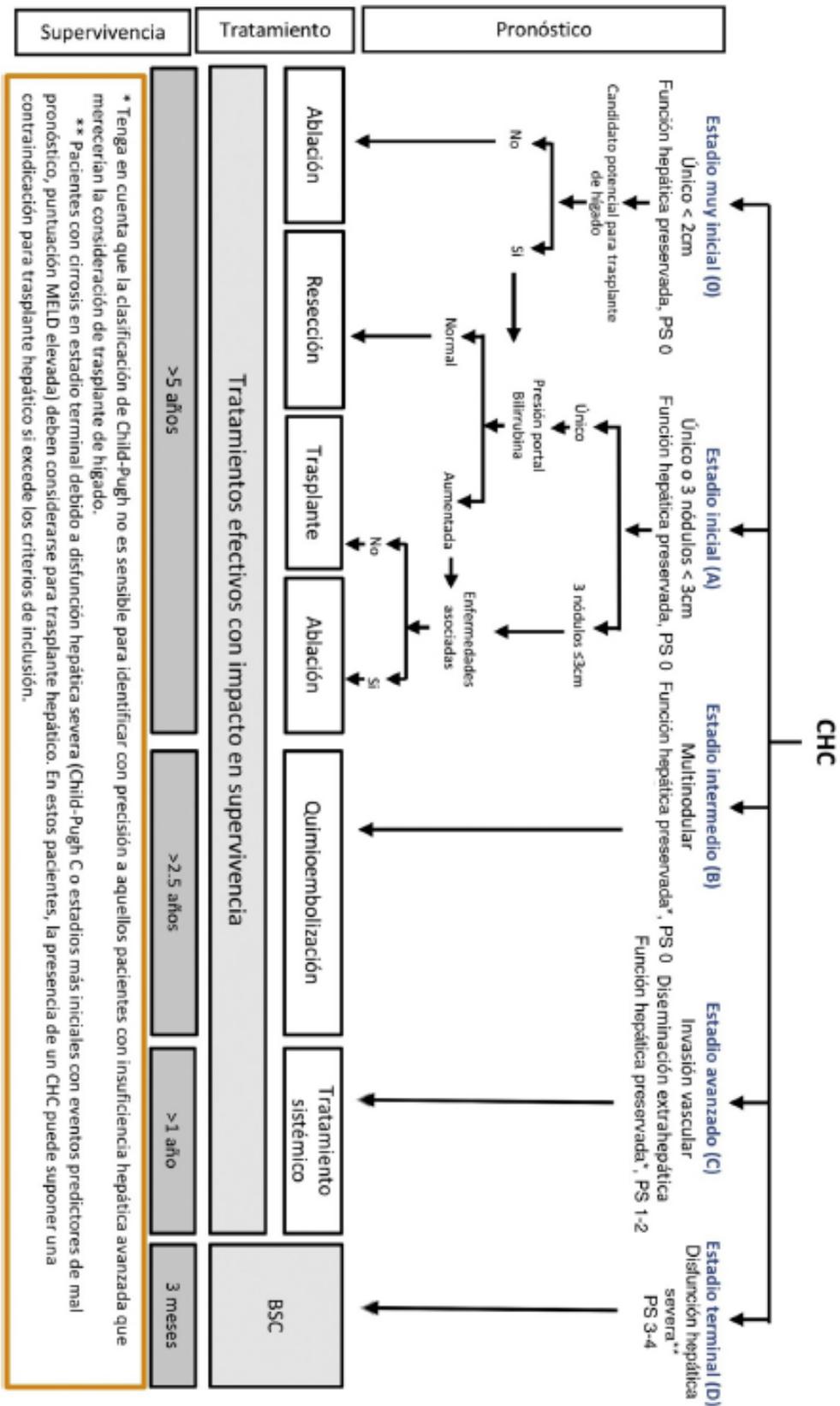


Figura 8. Esquema de estadificación y tratamiento según la BCLC (8).

#### I.1.4.4.2. Escala de Okuda

La clasificación de Okuda (56) fue la primera en considerar la función hepática del paciente y los factores relacionados con el tumor (Tabla 3). Sin embargo, algunos autores consideran que tiene poca capacidad para identificar a los pacientes con mejor pronóstico y que serían por tanto candidatos a terapias radicales. Ha sido superada por otras clasificaciones más recientes, como la de Barcelona o como la del Programa Italiano del Cáncer de Hígado, que comentaremos más adelante.

Puntuación	0	1
Tamaño del tumor	<50% del hígado	>50% del hígado
Ascitis	No	Sí
Albúmina (g/dl)	>3	<3
Bilirrubina (mg/dl)	<3	>3

**Tabla 3.** Escala de Okuda, estadios y supervivencia. Adaptado de Okuda et al (56).

Estadios	Puntos	Supervivencia (meses)
Okuda I	0	8,3
Okuda II	1-2	2
Okuda III	3-4	0,7

**Tabla 4.** Estadios de Okuda y supervivencia estimada.

#### I.1.4.4.3. TNM

El estándar de clasificación del cáncer en términos oncológicos es la clasificación TNM (tumor, nodule, metastases) que recogemos a continuación.

Hepatocellular cancer TNM staging AJCC UICC 8th edition			
<b>Primary tumor (T)</b>			
<b>T category</b>	<b>T criteria</b>		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
T1	Solitary tumor ≤2 cm, or >2 cm without vascular invasion		
T1a	Solitary tumor ≤2 cm		
T1b	Solitary tumor >2 cm without vascular invasion		
T2	Solitary tumor >2 cm with vascular invasion, or multiple tumors, none >5 cm		
T3	Multiple tumors, at least one of which is >5 cm		
T4	Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum		
<b>Regional lymph nodes (N)</b>			
<b>N category</b>	<b>N criteria</b>		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
<b>Distant metastasis (M)</b>			
<b>M category</b>	<b>M criteria</b>		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
<b>Prognostic stage groups</b>			
<b>When T is...</b>	<b>And N is...</b>	<b>And M is...</b>	<b>Then the stage group is...</b>
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Any T	N1	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB

**Tabla 5.** Clasificación TNM según el “American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC). (Tomado de: Curley SA, Barnett CC, Abdalla EK. Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma. UpToDate Nov 2021. Topic 2476, Version 30.0.)

#### I.1.4.4.4. Clasificación del Programa Italiano de Cáncer de Hígado (CLIP)

La escala del Programa Italiano de Cáncer de Hígado (CLIP) es otro sistema de puntuación relacionado con el pronóstico del CHC. Combina características relacionadas con el tumor (morfología macroscópica del tumor, niveles séricos de AFP y presencia o ausencia de trombosis portal) con un índice de la gravedad de la cirrosis, estableciéndose una puntuación que varía de 0 a 6 (57). Algunos estudios sugieren que esta escala predice mejor la supervivencia que las versiones anteriores de los sistemas TNM, Okuda o el Child-Pugh (58), particularmente entre pacientes sometidos a terapia no quirúrgica.

Variables		Puntos
<b>Child-Pugh</b>	A	0
	B	1
	C	2
<b>Tumor</b>	UN y extensión < 50%	0
	MN y extensión < 50%	1
	Difusión o extensión >50%	2
<b>AFP</b>	< 400	0
	> 400	1
<b>Trombosis portal</b>	No	0
	Si	1

**Tabla 6.** Escala del CLIP.

UN: uninodular, MN: multinodular.

#### I.1.4.4.5. Otras clasificaciones

Existen otras clasificaciones que se han desarrollado y utilizado en algunos países, pero que no se han extendido a otras zonas geográficas, como la Clasificación Francesa, el Índice de Pronóstico de la Universidad China (CUPI), la Clasificación de Cáncer de Hígado de Hong Kong (HKLC) o la Estadificación Integrada de Japón (JIS) (59).

#### I.1.4.5. Carga tumoral

Como se ha comentado previamente, tanto el tamaño como el número de lesiones son factores claves para la estratificación y el pronóstico a largo plazo.

Los *criterios de Milán* (tumor único hasta 5 centímetros o un máximo de 3 lesiones de 3 centímetros o menos) están ampliamente validados, se han incorporado dentro de la clasificación BCLC, y permiten seleccionar a los candidatos a recibir un trasplante hepático. Sin embargo, en los últimos años se han cuestionado los criterios de selección convencionales por ser demasiado estrictos.

Bajo esta premisa se han planteado diversos métodos que intentan aunar ambos criterios para predecir el pronóstico a largo plazo y la supervivencia de estos pacientes. Sasaki et al describieron en 2018 (60) un sistema de puntuación que combina el tamaño de la mayor lesión y el número total de lesiones, al que llamaron “*tumor burden score*” (TBS).

Específicamente se define como la distancia desde el origen (0,0) en un plano cartesiano que incorpora 2 variables: tamaño máximo del tumor en el eje X y número de lesiones hepáticas en el eje Y. Se emplea el teorema de Pitágoras para calcular la distancia de cualquier punto dado.

Por tanto, la fórmula que permite este cálculo es la siguiente:

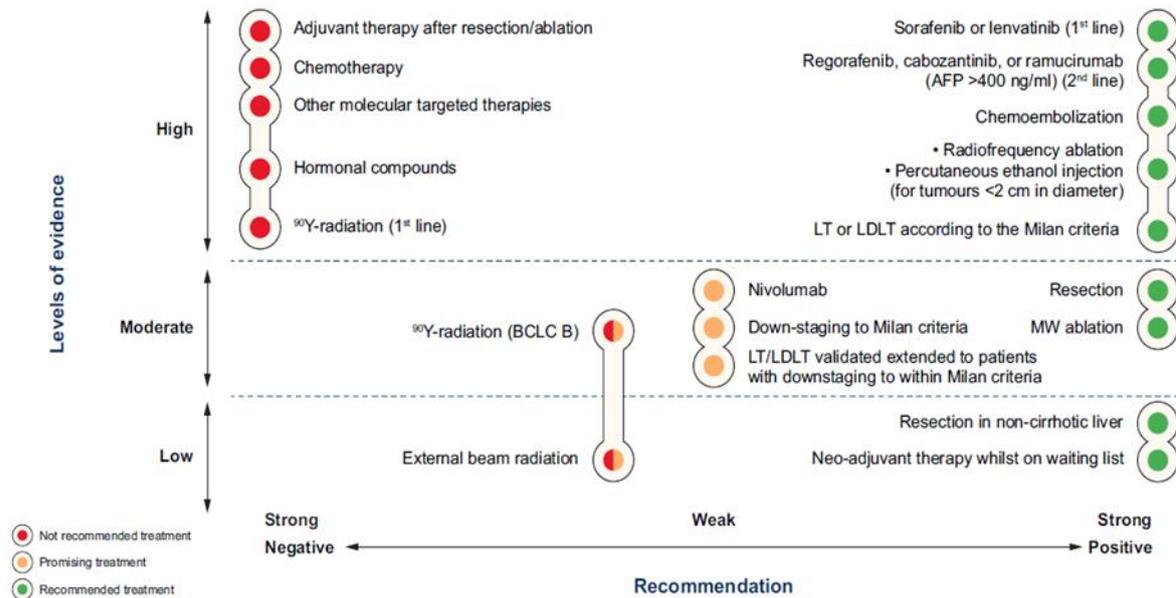
$$TBS^2 = (\text{diámetro de la mayor lesión})^2 + (\text{número de lesiones totales})^2 \text{ (60)}$$

Fue diseñado para desarrollar un modelo pronóstico en pacientes sometidos a resección hepática de metástasis de tumores colorrectales. El modelo TBS tuvo un excelente poder discriminatorio pronóstico, por lo que, según estos autores, el TBS podría ser una herramienta útil para explicar el impacto de la morfología del tumor en la supervivencia a largo plazo entre los pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas de cánceres colorectales (60).

#### I.1.5. Tratamiento

El tratamiento del CHC presenta una complejidad especial debido al desarrollo del cáncer en el contexto de una enfermedad hepática crónica, aunque ha mejorado sustancialmente durante la última década. En principio, los pacientes con CHC en estadio precoz son los candidatos preferidos para la resección, el trasplante y la ablación local (Figura 9), mientras que los pacientes en estadios intermedios son los candidatos más adecuados para la TACE y aquellos con enfermedad avanzada deben recibir primero tratamiento sistémico. Estas terapias han mejorado sustancialmente la historia natural de estos pacientes, alcanzándose unas medianas de supervivencia de alrededor

de 36, 16 y 6 meses en fases precoces, intermedias o avanzadas, respectivamente, en pacientes con función hepática preservada (Child-Pugh A) y enfermedad compensada.



**Figura 9.** Representación de las Guías de la EASL: recomendaciones de tratamiento según niveles de evidencia y fuerza de recomendación (adaptación del sistema GRADE) (1,61).

\*En verde, tratamientos recomendados basados en evidencia de nivel 1-2. En naranja, tratamientos con resultados prometedores basados en datos de fase II. En rojo, tratamientos no recomendados debido a investigaciones de ensayos clínicos negativos. AFP, alfa fetoproteína; BCLC, Clasificación Clínica de Barcelona para el Cáncer de Hígado; LDLT, trasplante de hígado de donante vivo; LT, trasplante de hígado ortotópico; MW, microondas.

### 1.1.5.1. Tratamientos resectivos

El tratamiento quirúrgico, que incluye tanto la resección hepática (RH) como el trasplante hepático ortotópico (THO), junto a las técnicas ablativas, engloban los tratamientos basados en la reducción del volumen tumoral. La RH y el THO han sido durante mucho tiempo la columna vertebral de las terapias curativas para el CHC y han dado los mejores resultados en pacientes bien seleccionados, con una supervivencia a cinco años que oscila entre el 60% y el 80%. La decisión entre la RH y el THO requiere considerar la función hepática del paciente, la presencia y extensión de la HTP, el estado funcional y las características del tumor, como el tamaño, el número y la afectación

vascular, de especial complejidad por la frecuente asociación de esta neoplasia en el contexto de una hepatopatía.

En el proceso de toma de decisiones también influyen las regulaciones que rigen la disponibilidad y asignación de órganos. En este sentido, las pautas de la mayoría de los países occidentales han abogado por el principio de seleccionar para la resección quirúrgica a los candidatos ideales, para que se obtengan los mejores resultados, al tiempo que relegan a los candidatos no ideales a otras terapias (15). Sin embargo, en los últimos años se ha replanteado este principio basándose en el hecho de que la RH en candidatos subóptimos podría proporcionar resultados similares o incluso mejores que otras terapias locorregionales. No obstante, aún no se dispone de suficiente evidencia que respalde este enfoque.

#### I.1.5.1.1. Resección hepática (RH)

Constituye el tratamiento de elección en CHC sobre hígado no cirrótico. En este sentido, conviene recordar que en los pacientes con EGNA o VHB, la neoplasia puede emerger sin una cirrosis de base. Sin embargo, en nuestro medio, la mayoría de los CHC aparecen en el contexto de una enfermedad hepática crónica, normalmente en fase de cirrosis. En estos casos, los mejores candidatos son aquellos que presentan tumores únicos, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática, que no tengan disfunción hepática ni HTP clínicamente significativa y que presenten un buen estado general (8). Por tanto, los criterios que se han manejado hasta ahora para seleccionar a los pacientes **candidatos a resección hepática** son los siguientes.

##### I.1.5.1.1.1. RH en CHC en hígado no cirrótico.

En estos casos la RH es el tratamiento de elección, aunque supone una minoría de los pacientes tratados. Permite realizar resecciones mayores con baja tasa de complicaciones y resultados adecuados. Aunque la función hepática sea adecuada

debe tenerse en cuenta las comorbilidades asociadas y la edad, así como el volumen hepático del remanente.

En el caso de la EGNA, frecuentemente asociada al síndrome metabólico, la tasa de complicaciones aumenta, aunque la mortalidad se mantiene en torno al 2% (1). La existencia de otras comorbilidades generalmente asociadas a este proceso, como la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia o la obesidad, podrían desempeñar un papel significativo en el empeoramiento del pronóstico de estos pacientes (1). De hecho, cabe destacar que la resección por CHC en pacientes con EGNA no cirróticos se asocia con una morbilidad de hasta el 20%, similar a la observada en pacientes con cirrosis (62).

#### I.1.5.1.1.2. RH en CHC en pacientes con cirrosis.

La RH en estos pacientes requiere un abordaje integral que tenga en cuenta los factores relacionados con la neoplasia y los relacionados con la enfermedad hepática.

Ya hemos comentado que el paciente ideal es aquel que presenta una única lesión y una función hepática preservada sin una HTP clínicamente significativa (varices esofágicas, ascitis, gradientes de presión elevados) y un buen estado general (ECOG 0) (8). La elastografía no permite establecer un punto de corte claro para la evaluación adecuada de HPT clínicamente significativa.

Tras una estadificación precisa que descarte la presencia de nódulos satélites y/o invasión vascular, no se observa mayor riesgo de recurrencia en función del tamaño de la lesión (8). Sin embargo, la cirrosis descompensada constituye una contraindicación absoluta para el planteamiento de este abordaje.

El objetivo es la resección anatómica con márgenes libres, aunque en tumores menores de 2 centímetros el beneficio de mantener un margen libre no es tan evidente.

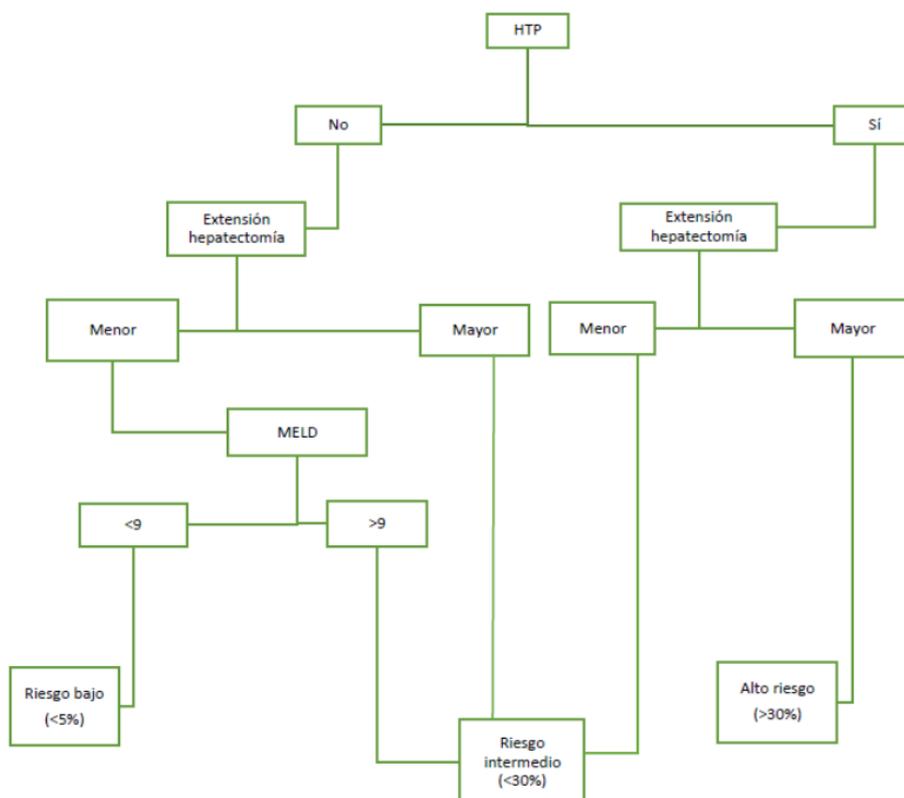
El cumplimiento de estos criterios de selección ha dado como resultado una supervivencia a 5 años en torno al 70% y una mortalidad perioperatoria de menos del

3% (8). A su vez, las complicaciones postquirúrgicas graves suelen ser inferiores al 30% con una tasa de transfusión menor del 10% (8).

La recurrencia del CHC después de la resección hepática sigue siendo un gran obstáculo, con tasas de recurrencia de hasta el 70% a los 5 años, incluso en pacientes con un solo tumor de 2 centímetros (63). El riesgo de recidiva se relaciona con el grado de diferenciación tumoral, la presencia de nódulos satélites, la multifocalidad y la invasión vascular microscópica (8). Pueden ser precoces (en los primeros dos años), como resultado de micrometástasis después de la resección, o tardías (a partir del segundo año), como resultado de tumores de novo que surgen en un microambiente predispuesto a la carcinogénesis. Las modificaciones de la técnica quirúrgica, como el abordaje anatómico, así como la resección no anatómica con un margen de 2 centímetros, han mostrado diversos grados de éxito en la reducción de la recidiva. Sin embargo, el tratamiento neoadyuvante con embolización, así como la administración adyuvante de retinoides, la inmunoterapia y la embolización con I<sup>131</sup>-lipiodol no parecen ser eficaces.

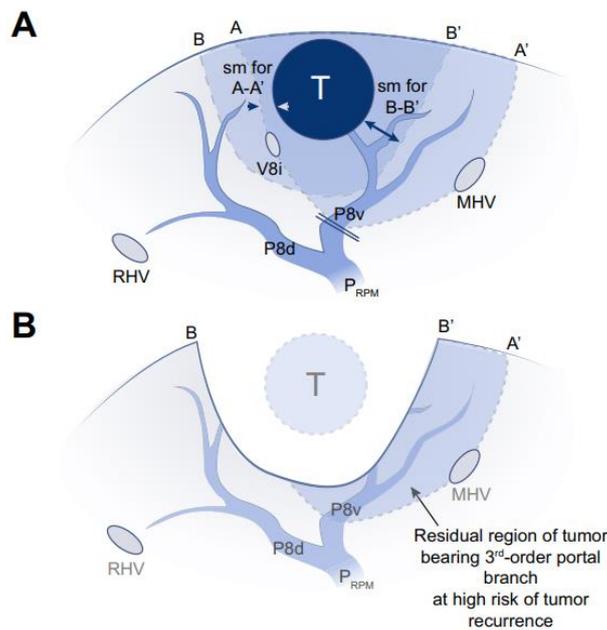
En los últimos años, a medida que se ha mejorado el manejo perioperatorio y optimizado la técnica quirúrgica, se han seleccionado pacientes que exceden estos criterios, obteniéndose, no obstante, buenos resultados. Así, al analizar los datos de un gran registro prospectivo se observó que la mayoría de las resecciones hepáticas (>60%) se realizaron en pacientes que no cumplían con los criterios de las guías occidentales, ya sea en términos de función hepática, estado funcional o características tumorales (64). Ello ha llevado a plantear la posibilidad de **ampliar los criterios de selección de RH en los pacientes cirróticos**, lo que permitiría además gestionar de manera más eficiente la lista de espera de trasplante hepático (1). En este sentido, y a pesar de que no se ha alcanzado un consenso sobre la expansión de los criterios de RH en pacientes cirróticos, según la EASL cualquier ampliación de los criterios debería considerar, medir y combinar al menos tres grupos de variables (1):

1. Función hepática: se han planteado diversos métodos para su valoración, aunque el más utilizado es la clasificación de Child-Pugh, siendo el estadio A un límite seguro. Otros métodos, como la clasificación de MELD, el empleo de verde de indocianina, la relación colinesterasa/bilirrubina y la medición de la elasticidad hepática, han demostrado un papel significativo en la mejora de la selección de los pacientes, especialmente en aquellos con función hepática en el límite.
2. Hipertensión portal: se define la HTP como clínicamente significativa cuando el gradiente de presión es mayor de 10 mm de mercurio o una plaquetopenia menor de  $100.000/\mu\text{l}$  y constituye un factor pronóstico importante (Figura 10). Dado que la resección limitada en pacientes con función hepática conservada e HTP moderada produce resultados de supervivencia competitivos, el papel de la hipertensión portal en la toma de decisiones para elegir el tipo de tratamiento quirúrgico (resección frente a trasplante), debe realizarse teniendo en cuenta otros aspectos, como la extensión de la hepatectomía o el grado de función hepática.



**Figura 10.** Algoritmo de evaluación del riesgo de descompensación tras resección por CHC en pacientes cirróticos con HTP. Adaptado de Galle et al (1).

3. Extensión de la resección y abordaje quirúrgico: Según el tamaño del tumor y el número de nódulos, así como su ubicación y la experiencia quirúrgica, la RH se puede realizar mediante un abordaje clásico (vía abierta) o por un abordaje mínimamente invasivo (laparoscópico o robótico). Además, la RH puede ser anatómica (aquella que permite la extirpación sistemática enmarcada en el territorio segmentario de un afluyente portal determinado) o no anatómica (Figura 11). Se ha cuestionado la superioridad de la resección anatómica tras el aumento del número de procedimientos realizados de forma mínimamente invasiva (laparoscópica y robótica) en centros experimentados.



**Figura 11.** Principios de la resección hepática anatómica frente a la no anatómica en el CHC (1).

\*La resección anatómica (A) permite la excisión completa de las ramas portales que abocan al tumor rodeadas por las venas de referencia, mientras que la resección no anatómica (B) es cualquier otro tipo de resección en la que la región portal de tercer orden no se elimina de manera completa. HCC, carcinoma hepatocelular; MHV, vena hepática media; P8v, rama ventral de P8; P8d, rama dorsal de P8; PRPM: pedículo paramediano derecho; RHV, vena hepática derecha; V8i, vena intermedia para el segmento VIII.

Además de las consideraciones anteriores, como con cualquier procedimiento quirúrgico, el estado general del paciente, el estado funcional y las comorbilidades deben ser considerados previamente a cualquier intervención.

Este planteamiento incrementa las posibilidades terapéuticas, particularmente en hepatopatías asociadas a VHC, en los que el tratamiento antiviral podría optimizar la función hepática de forma perioperatoria (1). Finalmente, la edad no debe considerarse una contraindicación absoluta si el estado funcional es adecuado y el paciente no presenta una comorbilidad relevante.

Con todo ello, y a pesar de que no se ha alcanzado un consenso sobre la expansión de los criterios de resección hepática en pacientes cirróticos, para la EASL se podrían plantear las siguientes indicaciones (Figura 8):

- *Lesiones únicas y menores de 2 centímetros:* En caso de que sean profundas o centrales la ablación por RF obtiene resultados comparables a los obtenidos mediante RH. Por el contrario, el abordaje de las lesiones superficiales, periféricas o anterolaterales, por vía mínimamente invasiva, se acompaña de una supervivencia adecuada con baja tasa de complicaciones y estancia hospitalaria respecto al abordaje abierto. Además, se alcanzan resultados oncológicos competitivos en comparación con la ablación. Así, la supervivencia a cinco años alcanza al 80 o al 90% de los pacientes con CHC solitario menor de 2 centímetros tratados mediante RH (63).
- *Lesiones mayores de 2 centímetros:* A partir de los 2 centímetros, a medida que aumenta el tamaño tumoral, la resección hepática se demuestra progresivamente superior a la ablación. De hecho, la resección es claramente superior en lesiones únicas mayores de 3 centímetros mientras que, entre 2 y 3 centímetros, esta superioridad no está claramente establecida. Por ello, en lesiones únicas, la RH puede llevarse a cabo con independencia de su tamaño, aunque hay que tener en cuenta que los resultados postquirúrgicos empeoran

de manera inversamente proporcional al tamaño de la lesión. De hecho, en los tumores únicos que superan los 5 centímetros, a pesar de que la resección quirúrgica todavía se considera como la primera opción, el pronóstico parece ser peor que en el CHC BCLC-A menor de 5 centímetros, por lo que algunos autores han sugerido designar este subgrupo como estadio BCLC-AB.

- *Nódulos múltiples*: La presencia de múltiples nódulos no son una contraindicación per se para la RH. En este sentido, la resección podría ser una técnica adecuada en pacientes con tumores multifocales en estadios A de la BCLC y que cumplen los criterios de Milán, siempre que la función hepática se encuentre preservada y el estado general sea óptimo (ECOG 0-1). No obstante, se precisan más estudios prospectivos que lo confirmen.

#### I.1.5.1.2. Trasplante hepático

Es el tratamiento de primera elección para los pacientes con CHC que cumplen los **criterios de Milán** (un nódulo menor o igual a 5 centímetros o hasta 3 nódulos menores o iguales a 3 centímetros, en ausencia de invasión vascular o enfermedad extrahepática), y que no son subsidiarios de RH (1).

El CHC es la indicación de THO que ha aumentado de forma más rápida en todo el mundo en los últimos años, junto con la insuficiencia hepática asociada a EGNA (1). Los pacientes cirróticos representan aproximadamente entre el 30% y el 35% de las listas de espera quirúrgicas (LEQ) en Europa, con una importante variabilidad geográfica, pudiendo alcanzar hasta el 44% en países mediterráneos (1).

La supervivencia a 5 años en aquellos pacientes que cumplen los criterios de Milán se sitúa entre el 65% y el 80%, mientras que es menor en los pacientes que no cumplen estos criterios (1). Sin embargo, y a pesar de que los criterios de Milán están ampliamente validados para seleccionar a los candidatos a THO, algunos autores los consideran demasiado restrictivos por lo que se han propuesto criterios expandidos que se comentarán posteriormente.

La invasión vascular tumoral y la presencia de metástasis extrahepáticas son contraindicaciones absolutas para el THO.

Desde el punto de vista teórico el trasplante es el tratamiento oncológico de elección en pacientes con CHC, aunque su aplicabilidad está limitada por el riesgo de recurrencia postrasplante y por su potencial impacto en las listas de espera, donde un aumento excesivo de candidatos con CHC podría limitar el acceso al trasplante de los pacientes con insuficiencia hepatocelular o sin otra alternativa terapéutica. Por otra parte, y teniendo en cuenta la escasez de órganos y los tiempos de espera prolongados, el THO provoca en ocasiones el abandono del paciente de la lista de espera, debido a la progresión del tumor. De hecho, la probabilidad de curación mediante resección se asemeja a la del trasplante de hígado cuando las tasas de abandono superan el 20% (15). A pesar de ello, en los últimos años se ha planteado también el uso de **criterios ampliados para el trasplante hepático**, siempre que la ampliación de los criterios clásicos no limite significativamente el acceso al trasplante a pacientes con otras indicaciones diferentes al CHC. Algunas de las medidas propuestas, como los criterios de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), los criterios *up-to-seven*, el volumen tumoral total y los criterios de Toronto o los basados en la determinación de la AFP han sido validados y los comentaremos a continuación.

#### I.1.5.1.2.1. Criterios de Milán

Ya hemos comentado que, dentro de los criterios de Milán (CM), se incluyen los tumores únicos de diámetro menor de 5 centímetros, o hasta 3 nódulos, ninguno de tamaño mayor de 3 centímetros, en los que no se demuestre la presencia de una invasión vascular macroscópica, ganglionar o metástasis a distancia. Estos criterios, en los que el trasplante ofrece unos resultados óptimos, fueron descritos inicialmente por Mazzaferro et al en 1996 (65). Posteriormente fueron aceptados como criterios de selección para la indicación del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular por el panel de expertos de la Conferencia de Barcelona 2000 (33), y posteriormente validados

por la clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Los resultados han sido excelentes, con una supervivencia a 5 años y a 10 años del 70% y 50%, respectivamente, y tasas de recurrencia del 10-15% a los 5 años (15). Los resultados a largo plazo del trasplante hepático se consideran superiores a la resección, que, como hemos referido, tiene una tasa de recurrencia del 70% y una supervivencia a 5 años del 60-70%, mientras que a los 10 años es del 7-15% (66). Sin embargo, el trasplante plantea el problema de la escasez de órganos, con tiempos de espera prolongados, lo que lleva en ocasiones a la progresión tumoral mientras los pacientes se encuentran en lista de espera. Y ya hemos comentado que la probabilidad de curación mediante resección se vuelve similar a la del trasplante de hígado cuando las tasas de abandono superan el 20%.

A pesar de las limitaciones impuestas por la escasez de órganos, como hemos referido con anterioridad, en los últimos años se ha planteado que sería posible ampliar los criterios de selección para el trasplante hepático sin que esto suponga una disminución significativa de la supervivencia (criterios expandidos o ampliados).

#### I.1.5.1.2.2. Criterios UCSF

El grupo de trabajo de la Universidad de California-San Francisco publicó en el año 2001 un estudio realizado en 70 pacientes con CHC sometidos a THO durante un período de 12 años (66). Tras el análisis del estadio tumoral evaluado en el hígado explantado, según la clasificación TNM modificada del American Liver Tumor Study Group, los pacientes con tumores en estadio pT3 mostraron tasas de supervivencia similares (el 82,4 y el 74,1% al cabo de 1 y 5 años, respectivamente) a los de los pacientes clasificados como pT1 y pT2 (el 91,3 y el 72,4% al cabo de 1 y 5 años, respectivamente;  $p = 0,87$ ). Sin embargo, los hepatocarcinomas más avanzados (pT4) presentaron tasas de supervivencia más desfavorables (del 33,3% al año;  $p = 0,034$ ) (67). Además, estos autores comprobaron que los pacientes con tumores únicos de diámetro igual o menor de 6,5 cm, o hasta de 3 nódulos, ninguno de tamaño mayor de 4,5 centímetros y cuya

suma de diámetros no excedía los 8 centímetros, presentaban tasas respectivas de supervivencia al año y a los 5 años del 90 y del 75,2% (67). Estudios posteriores han aportado resultados similares de supervivencia global a 5 años (75%) y supervivencia libre de enfermedad (81%) (68). La única excepción sería el carcinoma fibrolamelar, que por su lenta evolución permitiría el THO con lesiones de mayor tamaño. Las contraindicaciones se asocian a enfermedad tumoral diseminada, con metástasis a distancia o invasión vascular (69).

#### I.1.5.1.2.3. Criterios “up-to-seven”

Descritos también por Mazzaferro et. al. en 2009 (70). Según estos criterios, la suma del número de nódulos y del tamaño del nódulo mayor en centímetros debe ser menor o igual a 7. En este estudio se describen supervivencias a 5 años del 71%, supervivencias libres de enfermedad a 5 años del 66% y recurrencias a 5 años del 9%. Recientemente, la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) ha desarrollado un documento de consenso para expandir las indicaciones del trasplante, incluido el CHC, recomendando la adopción de los criterios expandidos “up to seven” sumado a una biología tumoral favorable (nivel de AFP y respuesta a tratamiento ablativo) (71).

#### I.1.5.1.2.4. Criterios de Toronto

En 2011, DuBay et al (72) publicaron un trabajo llevado a cabo en la Unidad de Trasplante Hepático de la Universidad de Toronto, en el que compararon la supervivencia de los pacientes que cumplían los criterios de Milán (CM) con la de los pacientes con tumores de cualquier tamaño o número siempre que: a) los estudios de imagen descartaran la invasión vascular; b) el CHC se limitara al hígado; y c) el estudio histológico no fuera compatible con un tumor pobremente diferenciado (criterios de Milán expandidos [CM+]). Los autores comprobaron que no había diferencias en la supervivencia a los 5 años en los grupos que cumplían los criterios de Milán (72%) y los

nuevos criterios (70%), ni tampoco en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los grupos CM (70%) y CM+ (66%). Además, la introducción de un protocolo para realizar una biopsia y poder excluir a los pacientes con tumores poco diferenciados, así como el uso de una terapia puente agresiva mejoró la supervivencia general en el grupo CM+. Finalmente, la existencia de una concentración sérica de alfa fetoproteína sérica por encima de los 400 ng/ml se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad.

#### I.1.5.1.2.5. Modelos basados en la determinación de AFP

En 2012, Duvoux et al (73) publicaron un estudio llevado a cabo en Francia, en el que observaron que la predicción de la recurrencia tumoral mejoraba significativamente cuando se incorporaba al modelo las concentraciones séricas de AFP. A partir de este estudio elaboraron un sistema de puntuación que tiene en cuenta el número y diámetro de los nódulos y los niveles de AFP y que describimos a continuación:

Variable		Puntos
Número de nódulos	1-3	0
	>4	2
Diámetro mayor en cm	<3	0
	3-6	1
	>6	4
AFP	<100	0
	100-1000	2
	>1000	3

**Tabla 7.** Modelo basado en la determinación de la AFP.

#### I.1.5.1.2.6. Consideraciones generales sobre los criterios de inclusión en lista de trasplante.

##### Terapias puente y de reducción de estadio.

La mayor limitación del trasplante hepático es la falta de órganos, por lo que el paciente tiene que permanecer en una lista de espera antes de recibir un hígado. Esta espera lleva asociada un riesgo de progresión tumoral y de exclusión de la lista si se sobrepasan los criterios de Milán. Por ello, se utilizan criterios de priorización y de exclusión que son variables en los distintos grupos de trasplante hepático, así como la realización de tratamiento neoadyuvante, si está previsto que el paciente permanezca en lista de espera durante más de seis meses (7).

Como puede deducirse de lo que hemos expuesto hasta ahora, los nuevos criterios de selección implican en general un aumento del tamaño tumoral y/o número de nódulos permitidos, pero manteniéndose la contraindicación en casos de invasión vascular o metástasis. Aunque las tasas de recidiva tumoral son aceptables con todos estos sistemas, estas tasas se incrementan de forma progresiva según aumenta la carga tumoral existente en el momento del trasplante. Este razonamiento dio lugar a la analogía del "metroticket": cuanto más lejos se quiere viajar (en términos de expansión de criterios de Milán), mayor será el precio a pagar (en términos de recidiva tumoral y mortalidad) (74).

Otra circunstancia que conviene también considerar es el posible impacto de las terapias adyuvantes o neoadyuvantes sobre los resultados del TOH. Al igual que sucedía en el caso de la resección hepática, no se ha demostrado hasta ahora que ningún tratamiento adyuvante prevenga la recurrencia después del trasplante de hígado (15). Un ensayo que exploró la inmunosupresión basada en sirolimus frente a la inmunosupresión estándar no reveló tampoco diferencias en la supervivencia general o la supervivencia libre de recurrencia (75).

Se ha planteado también la utilización de terapias neoadyuvantes, como la TACE o la ablación, para prevenir la progresión del tumor mientras el paciente se encuentra en lista de espera (terapia puente) o para reducir la carga tumoral y poder cumplir así los criterios de Milán (reducción del estadio -downstanding-). La existencia de una respuesta a estas terapias neoadyuvantes produciría una reducción en el abandono de la lista de espera, así como del riesgo de recurrencia postrasplante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los estudios que proponen la expansión de criterios o aplicación de terapias puente o de reducción de estadio (downstanding) adolecen frecuentemente de diversos defectos metodológicos: diseño retrospectivo frente a prospectivo, tamaño muestral inadecuado, cohortes «expandidas» poco representativas, tiempos en lista de espera variables, utilización de criterios expandidos radiológicos frente a histológicos, ausencia de definición de criterios empleados para estadificación tumoral o simple uso de informes no validados, así como periodos de observación y de seguimiento insuficientes. Por ello, la mayoría de los grupos siguen utilizando los criterios de Milán, aunque en entornos con mayor disponibilidad de donantes o con utilización de donante vivo, probablemente sea recomendable utilizar criterios expandidos (15). En cualquier caso, tal y como se comenta en el documento de consenso elaborado por diversas sociedades científicas españolas, con todas las limitaciones anteriormente expuestas, una expansión moderada de los criterios de Milán podría ser adecuada siempre y cuando se mantenga un acceso al trasplante equitativo con respecto a pacientes con indicaciones diferentes al CHC. De hecho, en la situación actual caracterizada por un descenso progresivo del número de pacientes en lista de espera de trasplante en nuestro país, ya hemos comentado que la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) ha elaborado un documento de consenso para expandir las indicaciones del trasplante, incluido el CHC, recomendando la adopción de los criterios expandidos “up to seven” sumado a una biología tumoral favorable (nivel de AFP y respuesta a tratamiento ablativo) (71).

En resumen, la selección basada en los criterios de Milán conduce a bajas tasas de recurrencia, que hasta el momento no han podido disminuir aún más con las terapias moleculares. No obstante, los pacientes que excedan discretamente los criterios convencionales podrían también ser candidatos a un TOH siempre que la ampliación de los criterios no limite significativamente el acceso al trasplante a pacientes con otras indicaciones distintas al HCH.

En cuanto a la donación de órganos/donante vivo, la estrategia actual consiste en aumentar la disponibilidad de órganos mediante la donación en asistolia o el donante vivo.

#### I.1.5.2. Técnicas ablativas

Es el tratamiento de elección para pacientes en estadios precoces (BCLC 0 y BCLC A) que no son candidatos a tratamiento quirúrgico. Existen dos grandes técnicas: la ablación con radiofrecuencia (RF) y la etanolización percutánea. Hay otras técnicas, pero han sido menos desarrolladas y los estudios son aún escasos para que se pueda generalizar su uso, como la ablación por microondas, crioablación, ablación con láser o la electroporación.

##### I.1.5.2.1. Ablación mediante radiofrecuencia (RF)

La RF es la técnica ablativa más extendida. Produce una necrosis coagulativa del tumor y un anillo de seguridad en el tejido peritumoral que puede eliminar la satelitosis tumoral microscópica (13).

Puede ser la técnica de elección en pacientes en un estadio muy inicial (BCLC-0) y podría ofrecer resultados similares en supervivencia a la resección quirúrgica en tumores menores de 2 cm. Es también un tratamiento eficaz en pacientes no candidatos a resección quirúrgica o como tratamiento puente en espera de THO.

La RF constituye la técnica ablativa de referencia puesto que ha demostrado mayores tasas de supervivencia que la inyección de etanol, especialmente en tumores mayores de 2 cm. Al igual que la resección quirúrgica, el principal inconveniente de la ablación percutánea es la alta recurrencia (80% a los cinco años) a pesar de obtener una respuesta completa inicial. Además, los efectos adversos de la RF son más frecuentes y graves que los de la etanolización (76). Por otro lado, puede estar contraindicada en función de la proximidad de la lesión a otras estructuras anatómicas por sus efectos secundarios. Su eficacia también se limita en contacto con vasos sanguíneos por un fenómeno de disipación de la energía térmica.

En el estudio BRIDGE, a diferencia de lo que sucede en los países occidentales y en China, el primer tratamiento realizado con mayor frecuencia en Japón, fue la RF y la inyección de etanol percutánea (5). Esta circunstancia podría guardar relación con el hecho de que, en este país, la mayoría de los CHC se diagnostican en fases tempranas de la enfermedad (estadio BCLC-A).

#### I.1.5.2.2. Inyección de etanol

Hasta hace unos años, la inyección percutánea de etanol era la técnica habitual para realizar la ablación local y todavía se recomienda para tumores menores de 2 centímetros, especialmente cuando se localizan en la proximidad de vasos principales o conductos biliares, mientras que cuando el tamaño del tumor supera los 2 centímetros su capacidad de producir necrosis es limitada. Sin embargo, en la actualidad ha quedado reservada para indicaciones muy especiales cuando no es posible realizar la RF o para completar la ablación cuando existe mínima actividad residual (77).

#### I.1.5.2.3. Ablación por microondas

La utilización de microondas ha demostrado una gran capacidad ablativa, y a diferencia de la RFA, su eficacia no se ve afectada por la presencia de vasos sanguíneos

adyacentes al tumor. Sin embargo, no se dispone de estudios que muestren la superioridad de esta técnica frente a la ablación por radiofrecuencia (78).

Otras técnicas de ablación tales como láser, crioablación, HIFU (high-intensity focused ultrasound), o la electroporación irreversible no han demostrado superioridad respecto a la RFA y presentan además un mayor coste y complejidad técnica.

### I.1.5.3. Otros tratamientos locorreregionales

#### I.1.5.3.1. Radioterapia

La radioterapia con haz externo puede lograr respuestas radiológicas en tumores de diferentes tamaños y estadios dentro del hígado, así como ser útil como medida paliativa cuando existen metástasis extrahepáticas. En pacientes en estadio Child-Pugh A con tumores confinados al hígado, los estudios prospectivos de radioterapia corporal estereotáxica con fotones o protones muestran altas tasas de respuesta radiológica con seguridad aceptable, aunque el diseño de los estudios limita la validez de estos hallazgos (79). Por tanto, la radioterapia podría ser una opción válida en pacientes seleccionados, particularmente aquellos con tumores pequeños que no son susceptibles de resección o trasplante. Sin embargo, se requieren estudios aleatorizados adicionales con un seguimiento más prolongado y análisis combinados, para confirmar si estos enfoques son similares a la RFA y para definir la modalidad de radiación óptima. En el momento actual se están realizando estudios que combinan la radioterapia paliativa con la inmunoterapia en el CHC avanzado (15).

#### I.1.5.3.2. Quimioembolización

La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento de elección en los pacientes con CHC intermedio (estadio B de la clasificación BCLC) (1,15). Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, y supraselectiva de arterias nutricias tumorales, y en la inyección de un agente quimioterápico (utilizando lipiodol como

vehículo transportador) juntamente con la oclusión del flujo arterial mediante una sustancia embolizante (partículas de esponjostán). La quimioembolización retrasa significativamente la progresión tumoral y la invasión macrovascular. Tras la quimioembolización, radiológicamente se observa una respuesta positiva en más del 50% de los casos. Sin embargo, el principal inconveniente de la quimioembolización es que muchos de los sujetos experimentan progresión de la enfermedad a pesar de la respuesta inicial. Si se observa viabilidad tumoral tras un procedimiento se puede repetir otra vez, aunque no se suelen realizar más de tres quimioembolizaciones. No hay reglas sobre la estrategia de tratamiento repetido, aunque se han desarrollado algunos scores para predecir qué pacientes se beneficiarían del tratamiento reiterado con esta técnica. Varios estudios y metaanálisis han demostrado un beneficio en la supervivencia en los pacientes tratados con quimioembolización de unos 30 meses (80). El efecto adverso más frecuente de la TACE es el síndrome postembolización (que se acompaña de dolor, náuseas y fiebre), mientras que la insuficiencia hepática, los abscesos, la colecistitis isquémica o incluso la muerte afectan a menos del 1% de los pacientes. Este tratamiento está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada, trombosis portal, presencia de invasión vascular macroscópica o metástasis a distancia.

La técnica del TACE ha evolucionado en los últimos años, utilizándose por ejemplo microesferas sintéticas cargadas con adriamicina (drug-eluting-bed [BED]), lo que parece reducir los efectos adversos del TACE clásico. En el estudio BRIDGE que hemos comentado con anterioridad, la TACE fue el primer tratamiento realizado con mayor frecuencia en Norteamérica, Europa, China y Corea del Sur (5).

#### I.1.5.3.3. Radioembolización transarterial

Otra modalidad de tratamiento locorregional es el de la radioembolización transarterial (TARE), que consiste en la administración intraarterial de Ytrio90 vehiculizado a través de microesferas de vidrio o de resina. Esta técnica ha sido evaluada en múltiples estudios prospectivos de cohorte, incluyendo pacientes en diferentes estadios de la

enfermedad, demostrándose eficaz en términos de respuesta radiológica y adecuado perfil de seguridad, pero no ha sido capaz de demostrar un incremento significativo en términos de supervivencia en el CHC avanzado cuando se compara con la TACE o el sorafenib (81).

#### I.1.5.3.4. Respuesta radiológica

La respuesta al tratamiento de los tumores sólidos clásicamente se basa en los cambios de tamaño, elemento base de los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Fueron inicialmente descritos en el año 2000 como modificación de los criterios propuestos por la OMS para valorar la respuesta y recidiva, el intervalo libre de enfermedad y la graduación de la toxicidad del tratamiento (82), y es el método que actualmente se emplea para monitorizar el tratamiento mediante medidas unidimensionales de los tumores sólidos, obtenidas con técnicas de imagen reproducibles como son la TC, la RM y la PET. Sin embargo, en el caso del HCH la valoración anatómica de la respuesta al tratamiento puede ser engañosa, sobre todo cuando se administran terapias moleculares o tratamientos locorregionales. Por ello, en 2010 se propusieron los criterios RECIST modificados (mRECIST) como forma de adaptar los criterios RECIST a las particularidades del carcinoma hepatocelular (CHC) (83).

Tipo de respuesta	mRECIST
Respuesta completa (RC)	Desaparición de cualquier realce arterial intratumoral.
Respuesta parcial (RP)	Disminución de por lo menos el 30% de la suma de los diámetros de las lesiones.
Enfermedad estable (EE)	Cualquier caso que no se encuentre en RC ni RP.
Progresión de la enfermedad (PE)	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones desde el inicio del tratamiento.

**Tabla 8.** Criterios RECIST modificados: evaluación de la respuesta de la lesión diana (83).

Lesión diana	Lesión no diana	Nuevas lesiones	Respuesta global
RC	RC	No	RC
RC	Ni RC ni RP	No	RP
RP	No PE	No	RP
EE	No PE	No	EE
PE	Cualquiera	Si/no	PE
Cualquiera	PE	Si/no	PE
Cualquiera	Cualquiera	Si	PE

**Tabla 9.** Categorización final de la respuesta en el mRECIST (83).

El mRECIST ha cumplido su propósito desde que fue adoptado o incluido en las guías de práctica clínica (europeas, americanas y asiáticas) para el manejo del CHC. También ha sido fundamental para evaluar la respuesta y los criterios de valoración del tiempo transcurrido hasta el evento en varias investigaciones de fase II y III. Hoy en día, el mRECIST se ha convertido en la herramienta estándar para la medición de los criterios de valoración radiológicos en etapas tempranas o intermedias del CHC. En etapas avanzadas, las guías recomiendan ambos métodos (RECIST y mRECIST). Se ha demostrado también que el mRECIST captura tasas de respuesta objetiva más altas en tumores tratados con terapias moleculares y se ha demostrado que esas respuestas se asocian de forma independiente con una mejor supervivencia. El advenimiento de enfoques de tratamiento novedosos (es decir, inmunoterapia) y terapias de combinación, ha llevado a refinar y aclarar aún más algunos conceptos en torno al rendimiento de mRECIST (61).

#### I.1.5.4. Tratamiento adyuvante o neoadyuvante

La recurrencia tumoral complica el 70% de los casos a los 5 años tras la resección quirúrgica, desarrollándose tanto metástasis intrahepáticas como tumores *de novo*. Sin embargo, tal y como se ha comentado con anterioridad, en el momento actual no se dispone de ninguna terapia adyuvante que haya demostrado eficacia en reducir el riesgo de recidiva tras los tratamientos resectivos (1,8).

En cuanto al tratamiento neoadyuvante se contempla su uso en el contexto del abordaje *downstaging* (terapia puente) mediante métodos locorreregionales, comentados

previamente, en pacientes que exceden los criterios de Milán. Permite identificar a un subgrupo de pacientes con potenciales resultados de supervivencia y recurrencia similar a los obtenidos mediante criterios convencionales (1,15).

#### I.1.5.5. Tratamiento sistémico

El carcinoma hepatocelular es uno de los tumores más resistentes a la quimioterapia, y hasta 2007 no se recomendaba ningún fármaco sistémico para pacientes con tumores avanzados, una situación sin precedentes en oncología. En 2008, en el ensayo SHARP mostró la eficacia del sorafenib (inhibidor de los receptores de la tirosin quinasa) y, durante casi diez años, este fármaco fue el único tratamiento sistémico eficaz en el CHC, manteniéndose como el estándar de atención para pacientes con tumores avanzados (84). Tras la aprobación del sorafenib, se analizaron varias sustancias para determinar la superioridad (sunitinib, erlotinib más sorafenib) o la no inferioridad (brivanib, linifanib) frente al sorafenib, pero en la mayoría de los casos no se alcanzó el criterio de valoración principal. Tampoco la quimioterapia sistémica con doxorrubicina o FOLFOX demostró beneficios en la supervivencia (15). Tuvo que pasar una década hasta que en el estudio REFLECT se comprobó la eficacia del lenvatinib (otro inhibidor de la tirosin quinasa) (85). Más recientemente, la combinación de atezolizumab (anticuerpo frente al ligando del receptor de la muerte celular programada tipo 1 [anti-PDL1]) y bevacizumab (anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular [anti-VEGFR]) ha demostrado mejorar la supervivencia global de estos pacientes en comparación con el sorafenib (86).

En segunda línea, hay tres regímenes: regorafenib, cabozantinib (ambos inhibidores de la tirosin quinasa) y ramucirumab (anticuerpo frente al factor de crecimiento del endotelio vascular tipo 2; anti-VEGFR-2) que también han demostrado su eficacia en ensayos clínicos en fase III en pacientes que no responden al sorafenib, por lo que han sido aprobados para el tratamiento del CHC avanzado que progresa a pesar de haber recibido tratamiento con sorafenib. Por tanto, en el momento actual, además del

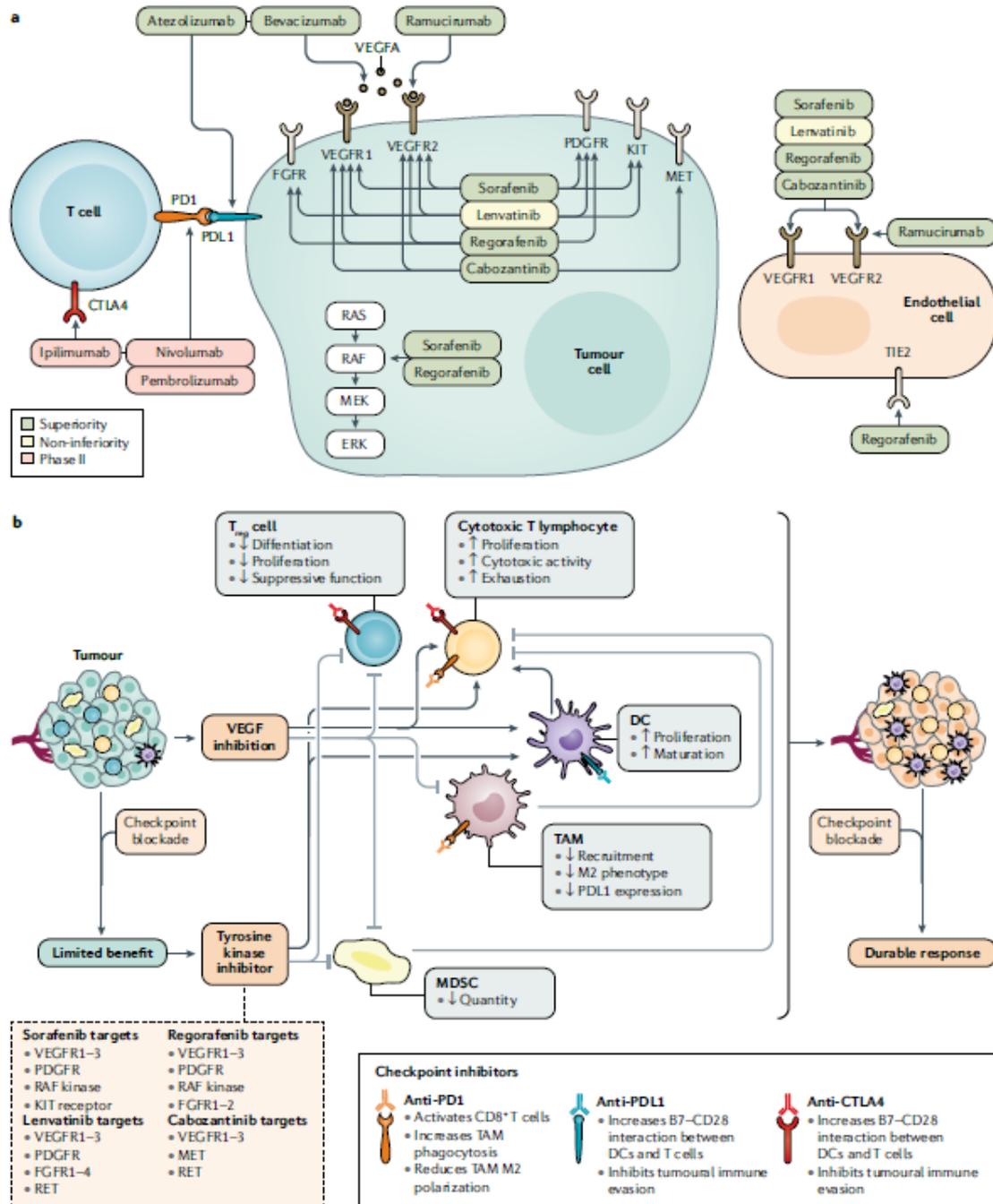
sorafenib, tanto el lenvatinib como la combinación de atezolizumab y bevacizumab en primera línea y el regorafenib, cabozantinib y ramucirumab en segunda línea, han demostrado beneficio en términos supervivencia, por lo que han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA). Además, basándose en estudios prometedores de fase Ib / II, la FDA aprobó de forma condicional tres terapias adicionales; a saber, nivolumab, pembrolizumab (ambos anticuerpos que bloquean la interacción entre el PD-1 de las células T y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2 en las células tumorales) y nivolumab más ipilimumab (anticuerpo que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4 en los linfocitos T), como terapias de segunda línea después del tratamiento con sorafenib (1,15). Más recientemente, se ha informado de que la combinación de tremelimumab (anti-CTLA-4) y durvalumab (anti-PD-L1) es superior a sorafenib, agregando otra pauta a la primera línea de tratamiento (87).

En la tabla 10 se recogen las principales terapias sistémicas aprobadas para el CHC avanzado y en la Figura 12 sus mecanismos de acción.

Nombre del estudio	Tratamiento	Mediana de supervivencia global (meses)	Mediana de supervivencia a libre de enfermedad (meses)	Eventos adversos relacionados con el tratamiento			Eventos adversos que provocan la retirada
				Grado 3-4	Más comunes grado 3-4	Mortalidad	
<b>Primera línea</b>							
IMbrave150	Atezolizumab + bevacizumab	19,2	6,8	36%	HTA 10%, aumento AST 4%, proteinuria 3%	2%	Uno: 16% Ambos: 7%
SHARP	Sorafenib	10,7-13,4	3,7-4,3	45%	Diarrea 8%, HFS 8%, fatiga 4%.	NR	11%
REFLECT	Lenvatinib	13,6	7,4	57%	HTA 23%, pérdida de peso 8%, aumento BR 7%	2%	9%
<b>Segunda línea</b>							
RESORCE	Regorafenib	10,6	3,1	50%	HTA 13%, HFS 13%, fatiga 9%	2%	10%
CELESTIAL	Cabozantinib	10,2	5,2	68%	HFS 17%, HTA 16%, aumento AST 12%	1%	16%
REACH-2	Ramucirumab	8,5	2,8	NR	HTA 8%, daño o fallo hepático 4%, proteinuria 2%	2%	11%

**Tabla 10.** Resumen de los principales resultados y eventos adversos entre las terapias sistémicas aprobadas para el CHC avanzado (15).

AST: aspartato aminotransferasa. BR: bilirrubina. HFS: síndrome mano-pie. HTA: hipertensión arterial. NR: no reportado.



**Figura 12.** Mecanismo de acción de los medicamentos utilizados en la terapia sistémica del CHC

(15).

### I.1.6. Recidiva

Ya hemos comentado que el riesgo de recidiva tras la resección tumoral es del 70% en 5 años. La recidiva puede producirse por la aparición de un tumor nuevo, o bien ser una verdadera recurrencia, consecuencia de la presencia de micrometástasis. Aunque hay diferentes análisis genéticos que podrían diferenciar estas dos posibilidades, en la práctica clínica diaria se establece un punto de corte temporal de 2 años. Si aparece antes de los 2 años se considera una recidiva a consecuencia de las micrometástasis, y si aparece después se considera un tumor de *novo* (13,15). Se han probado varios tratamientos adyuvantes para prevenir la recurrencia como interferón, la radiación interna, la quimioembolización, etc. Sin embargo, ninguna de estas estrategias ha obtenido resultados consistentes y actualmente no se recomienda ningún tratamiento adyuvante a la cirugía para el tratamiento del CHC en estadio precoz (1,15).

En el caso del trasplante hepático, las tasas de recurrencia a los 5 años alcanzan el 15% en los pacientes que cumplen los criterios de Milán. No obstante, cuando se exceden los criterios de Milán aumenta el riesgo de recurrencia (invasión vascular microscópica o satélites) y, por lo tanto, se deterioran los resultados a largo plazo. Además, la mayoría de los análisis se basan en los datos de la carga tumoral en el hígado explantado y no en los resultados de las pruebas de imagen. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en EEUU se observó que cerca del 20% de los pacientes trasplantados presentaban recurrencia en el órgano explantado, siendo la media de tiempo transcurrido hasta la recidiva de 12 meses (88).

Finalmente, al igual que la resección quirúrgica, el principal inconveniente de la ablación percutánea es la alta recurrencia (80% a los cinco años) a pesar de obtener una respuesta completa inicial. Además, los efectos adversos de la RF son más frecuentes y graves que los de la etanolización (76).



## **II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**



## II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

### II.1. Justificación

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente y una de las causas de muerte más común en los pacientes afectados de cirrosis hepática.

Sólo los tumores diagnosticados en estadios iniciales pueden beneficiarse de tratamientos radicales con intención curativa, los cuales son, a su vez, la única posibilidad de aumentar la supervivencia de este grupo de pacientes.

Los tratamientos aplicables en esta situación son la resección hepática, el trasplante hepático y los tratamientos de ablación tumoral por vía percutánea. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección aceptado para los pacientes no cirróticos, aunque en nuestro medio, la mayoría de los CHC aparecen en el contexto de una enfermedad hepática crónica, normalmente en fase de cirrosis. En estos casos, los mejores candidatos a resección quirúrgica son los pacientes con tumores únicos sin invasión vascular ni metástasis, con buena función hepática. La selección óptima de los candidatos es crucial para limitar la morbimortalidad quirúrgica. En pacientes con función hepática conservada, el tamaño del tumor no afecta necesariamente al resultado cuando el volumen residual (volumen del hígado remanente) es adecuado y los aspectos técnicos de la cirugía son alcanzables.

El trasplante hepático es la mejor opción curativa para los pacientes con cirrosis descompensada y CHC. Los criterios de Milán, a los que nos hemos referido con anterioridad, están ampliamente validados y permiten seleccionar a los candidatos a recibir un trasplante hepático. Sin embargo, y a pesar de que el trasplante hepático es conceptualmente el tratamiento oncológico de elección en pacientes con CHC, su aplicabilidad está limitada por el riesgo de recurrencia postrasplante, si bien este riesgo es menor que con otras técnicas quirúrgicas, y por su potencial impacto en las listas de

espera, donde un aumento excesivo de candidatos con CHC (muchas veces con función hepática preservada y, por tanto, con otras opciones de tratamiento) podría limitar el acceso al trasplante de los pacientes con insuficiencia hepatocelular o sin otra alternativa terapéutica. Por ello, junto al reconocimiento de la relevancia clínica de esta neoplasia, en los últimos años se han propuesto nuevas recomendaciones para la indicación de los tratamientos quirúrgicos (8). Así, en la última versión de las guías clínicas de manejo de CHC de la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (EASL) publicadas en 2018 (1), se propone ampliar los criterios de resección quirúrgica y evaluar su posible beneficio en la evolución clínica de estos pacientes. También, se ha señalado que los pacientes que excedan discretamente los criterios convencionales de Milán podrían ser candidatos a un THO, siempre que la ampliación de los criterios clásicos no limite significativamente el acceso al trasplante a pacientes con otras indicaciones diferentes al CHC.

Por ello, nos hemos propuesto valorar la supervivencia de los pacientes con CHC que fueron tratados con intención curativa mediante resección o trasplante hepático en nuestro Hospital, antes de que se propusieran estos nuevos criterios, con el objeto de determinar si en algunas situaciones particulares, los pacientes con CHC podrían beneficiarse de la resección quirúrgica frente al THO.

De acuerdo con las recomendaciones imperantes, los pacientes tratados mediante RH durante esos años deberían presentar un menor número de lesiones y una mejor función hepática que los que recibieron un THO. No obstante, en la práctica clínica habitual, la limitación en el acceso al trasplante hace que en ocasiones se recurra a la resección en pacientes que no cumplen estrictamente los criterios recomendados para esta técnica. A pesar de ello, si la supervivencia fuera mayor en los pacientes tratados mediante resección quirúrgica, o incluso similar en ambos grupos, nuestros resultados apoyarían la expansión de los criterios de resección que actualmente propugnan algunas

sociedades, lo que permitiría a su vez gestionar de forma más eficiente la lista de espera de trasplante.

## II.2. Hipótesis

A pesar de que en pacientes con CHC, el THO se asocia a una supervivencia a largo plazo superior a la conseguida por la resección quirúrgica, la supervivencia a medio plazo es similar por lo que la resección quirúrgica puede ser una alternativa, al menos tan beneficiosa como el THO, en los pacientes que cumplen criterios quirúrgicos y presentan un menor número de lesiones y una buena función hepática.



### **III. OBJETIVOS**



### III.1. Objetivo principal

Analizar y comparar la mortalidad, recidiva, supervivencia global, específica y libre de enfermedad, de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados mediante resección hepática o trasplante de hígado en nuestro hospital durante el periodo de 2007 a 2017.

### III.2. Objetivos secundarios

1. Conocer las características clínicas y la evolución de los pacientes sometidos a resección o trasplante.
2. Comparar las características y el tamaño de los tumores detectados mediante técnicas de imagen (Eco, RM y TAC) y los hallazgos histológicos tras la cirugía.
3. Analizar la mortalidad, recidiva, supervivencia global, específica y libre de enfermedad de los pacientes tratados mediante resección o trasplante.
4. Determinar qué factores influyen sobre la mortalidad y recidiva tumoral de estos enfermos.
5. Evaluar la capacidad discriminativa de los posibles factores predictivos sobre la mortalidad y recidiva tumoral en los pacientes de nuestro estudio.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **III.1. Pacientes**

Se han analizado retrospectivamente los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular que fueron intervenidos de forma consecutiva desde enero de 2007 hasta diciembre de 2017 en el servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

#### **IV.1.1. Criterios de inclusión y exclusión**

##### **IV.1.1.1. Criterios de inclusión**

Pacientes diagnosticados de CHC con confirmación histológica que fueron tratados mediante resección hepática (RH – grupo 1) o trasplante hepático (TOH – grupo 2).

##### **IV.1.1.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes trasplantados por otro motivo y que en el estudio histológico del órgano explantado se objetiva un CHC como hallazgo incidental.
- Pacientes sometidos a RH o TOH con diagnóstico preoperatorio de CHC en cuyo posterior estudio anatomopatológico no se identifica dicho tumor o se halla otro tumor de diferente estirpe celular.

#### **IV.1.2. Grupos de pacientes**

##### **IV.1.2.1. Grupo de resección hepática**

Pacientes en los que se realiza RH como tratamiento principal del CHC.

Dentro de este primer grupo se incluyó una subpoblación de pacientes en los que se realizó en primer lugar resección hepática tras lo cual se estableció la indicación de THO por criterios de mal pronóstico o recidiva del CHC (indicación ab initio).

#### IV.1.2.2. Grupo de trasplante hepático

Pacientes en los que se realiza TH como tratamiento principal de inicio.

##### a. Variables estudiadas

La información de los pacientes se ha recogido en una base de datos creada para este estudio, donde se han registrado las siguientes variables.

- i. Variables relacionadas con las características clínicas y demográficas y el riesgo quirúrgico.
  - Edad: se considera la edad del paciente en el momento del tratamiento principal, medida en años. A la hora del análisis estadístico se han dividido a los pacientes en dos grupos, igual o menor de 65 años y mayores de 65 años.
  - Sexo: variable dicotómica que define el sexo del paciente (hombre/mujer).
  - Diabetes Mellitus: variable dicotómica según el paciente padezca o no diabetes (sí/no).
  - Índice de comorbilidad de Charlson: variable cuantitativa y semicuantitativa. El Índice de Charlson (en inglés, Charlson Comorbidity Index), es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, que guarda relación con la edad y las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems. En general, se considera que no hay comorbilidad cuando la puntuación oscila entre 0 y 1 punto, que la comorbilidad es baja cuando se obtienen 2 puntos y alta cuando es mayor de 3 puntos. (Disponible en: <https://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/>). No obstante, conviene señalar que la existencia

de enfermedad hepática moderada supone tres puntos y una edad de 60 años otros dos (cinco en total). Por ello, para el análisis estadístico se estratificó a los pacientes en dos grupos: pacientes con I. Charlson entre 0 y 7 y mayor de 7.

- Datos básicos de laboratorio: Las determinaciones hematimétricas y bioquímicas se han llevado a cabo en el laboratorio central de nuestro hospital.
- Etiología: variable que define la enfermedad hepática (o no) de base que tenga el paciente. Se ha diferenciado según el origen alcohólico, infección por VHB, infección por VHC, EGNA, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, más de una etiología, criptogenética, así como el CHC que se origina en un hígado no cirrótico.
- Clasificación ASA: variable semicuantitativa. (Disponible en: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>). Se clasifica a los pacientes en 6 grados de menor a mayor gravedad (ASA 1- ASA 6). En el análisis estadístico se ha estratificado a los pacientes en dos grupos, pacientes con ASA 1-2 y pacientes con ASA 3-4.
- POSSUM fisiológico. La escala POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity) es un sistema de clasificación de pacientes que se utiliza para predecir la mortalidad y morbilidad quirúrgica (89). Las variables fisiológicas son 12, e incluyen signos y síntomas cardiopulmonares, determinaciones de hemograma y bioquímica y alteraciones electrocardiográficas. Si alguna de las variables no puede recogerse, se le asigna un valor de uno. Se obtienen antes de la intervención quirúrgica y la suma de puntos varía entre 12 y 88. En nuestro estudio, se ha dividido a los pacientes en función de la puntuación, menor de 15 o igual o mayor de 15.
- Presencia de hipertensión portal (HTP): definida por la presencia endoscópica de varices, esplenomegalia y/o trombopenia o gradientes de presión mayores de 10 mm de Hg medidos mediante hemodinámica portal.

ii. Variables relacionadas con el diagnóstico:

- Prueba diagnóstica: Variable cualitativa que hace referencia a las pruebas realizadas para llevar a cabo el diagnóstico de CHC (Ecografía, TAC, RMN, biopsia hepática a través de PAAF)
- Número de nódulos: variable cuantitativa.
- Tamaño tumoral en imagen radiológica: variable cuantitativa que hace referencia al tamaño en cm del CHC. En caso de que haya más de un nódulo se calculó el valor medio de los mismos. Se ha agrupado a los pacientes en función del tamaño de las lesiones,  $\leq$  o  $>$  5 cm.
- Carga tumoral (TBS score): Variable cuantitativa que se obtiene a partir de la siguiente fórmula:  $TBS^2 = (\text{diámetro de la mayor lesión})^2 + (\text{número de lesiones totales})^2$  (60).
- Invasión vascular: variable dicotómica (si/no), según el paciente presente o no invasión vascular en la prueba de imagen en el momento del diagnóstico.
- Trombosis portal: variable dicotómica (sí/no), según el paciente presente en el momento del diagnóstico trombosis portal o no en la prueba de imagen.
- Biopsia mediante PAAF de nódulos hepáticos: variable dicotómica (si/no), según el paciente precise o no PAAF para realizar el diagnóstico.
- Resultados histológicos del hígado no tumoral: variable dicotómica (si/no), según el paciente presente o no resultados histológicos de su hepatopatología de base en el momento del diagnóstico.

iii. Variables relacionadas con el estadiaje prequirúrgico:

- Datos básicos de laboratorio: variables cuantitativas. Se han determinado las concentraciones séricas de sodio, ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, así como el número de plaquetas, neutrófilos y linfocitos y la actividad de protrombina, en el laboratorio de nuestro Hospital. Se ha valorado también el

índice entre el número de neutrófilos/linfocitos (ratio NL) y el de plaquetas/linfocitos (ratio PL).

- Child-Pugh: variable semicuantitativa sobre el score usado en pacientes cirróticos para evaluar, en el momento del diagnóstico tumoral, el estado funcional del hígado. Diferenciamos los estadios A, B y C. El análisis estadístico se ha realizado dividiendo a los pacientes en dos grupos: Child-Pugh A y Child-Pugh B/C.
  - MELD: variable cuantitativa que se utiliza para medir la gravedad de la enfermedad hepática crónica y el riesgo quirúrgico. Para el análisis comparativo entre los grupos se estratificará a los pacientes en función de que presenten valores  $\leq$  o  $>$  10.
  - AFP preoperatoria: variable cuantitativa. Se realizará un análisis estadístico en los pacientes con valores  $\leq$  o  $>$  15 ng/ml.
  - Clasificación BCLC: variable semicuantitativa. Se clasifica a los pacientes en 5 estadios (0, A, B, C, D). Los pacientes incluidos en el estudio pertenecen a las clases 0, A o B, que se dividirán en pacientes con grado 0 y grado A/B.
  - Criterios de Milán: variable dicotómica (sí/no) que nos indica aquellos CHC que cumplen o no cumplen los criterios.
  - Criterios de la USCF: variable dicotómica (sí/no) que nos indica aquellos CHC que cumplen los criterios o no.
- iv. Variables relacionadas con el tratamiento puente
- Tipo de procedimiento: variable cualitativa.
- v. Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico
1. Resección quirúrgica:
- Fecha de la intervención.

- Tipo de intervención: variable dicotómica. Resección típica/atípica.
- Estancia hospitalaria: variable cuantitativa que nos indica los días que está el paciente ingresado desde que se interviene hasta que recibe el alta hospitalaria.
- Transfusión de hemoderivados: variable dicotómica que nos indica si se ha transfundido o no hemoderivados durante el procedimiento o en el postoperatorio posterior a éste.
- Embolización portal: variable dicotómica (sí/no) según el paciente haya sido sometido al proceso de administración percutánea de un agente embolizante con la finalidad de excluir la circulación de una rama portal para generar hipertrofia hepática.
- Morbilidad y mortalidad: variable semicuantitativa, valorada siguiendo la escala de Clavien-Dindo (90). Consiste en una estratificación de las complicaciones posquirúrgicas basada en datos objetivos, que define diferentes categorías en función de los recursos médicos requeridos para tratarlas. Existen 5 grados (I-V), correspondiendo el grado V al fallecimiento del paciente.

## 2. Trasplante hepático (THO)

- Fecha de la realización del trasplante.
- Estancia hospitalaria: variable cuantitativa que nos indica los días que está el paciente ingresado desde que se interviene hasta que recibe el alta hospitalaria
- Transfusión de hemoderivados: variable dicotómica que nos indica si se ha transfundido o no hemoderivados durante el procedimiento terapéutico llevado a cabo o en el postoperatorio.

- Embolización portal: variable dicotómica (sí/no) según el paciente haya sido sometido al proceso de administración percutánea de un agente embolizante con la finalidad de excluir la circulación de una rama portal para generar hipertrofia hepática.
- Trombosis portal: variable dicotómica (sí/no), según la existencia de trombo tumoral en alguna rama portal.
- Morbilidad y mortalidad: al igual que en el caso de la RH, se ha valorado según la escala de Clavien-Dindo.

vi. Variables relacionadas con el estudio histológico.

Se trata de variables incluidas para el análisis de los grupos de RH y THO, tratándose de variables morfológicas y patológicas del tumor que se obtienen del estudio histológico de la pieza quirúrgica.

- Numero de lesiones: variable cuantitativa que hace referencia al número de nódulos detectados durante la intervención quirúrgica (RH) o en el explante (THO).
- Tamaño de las lesiones: variable cuantitativa que hace referencia al tamaño en cm del CHC. En caso de que haya más de un nódulo se ha calculado el valor medio de los mismos.
- Carga tumoral (TBS anatomopatológico): Variable cuantitativa que se obtiene a partir de la siguiente fórmula:  $TBS^2 = (\text{diámetro de la mayor lesión})^2 + (\text{número de lesiones totales})^2$ .
- Márgenes afectos: para el grupo RH, variable dicotómica que hace referencia a la existencia o no de contacto del tejido tumoral con el borde de resección.
- Satelitosis. Variable dicotómica. Indica la presencia alrededor del nódulo principal de agrupaciones de células hepatocitarias malignas constituyendo pequeños nódulos de tamaño inferior a la mitad del nódulo principal.

- Invasión vascular: variable dicotómica (sí/no) que hace referencia a la presencia de células tumorales que infiltran los vasos adyacentes.

vii. Variables relacionadas con el seguimiento

- Tiempo de seguimiento: tiempo, en días/meses, desde la fecha en la que se lleva a cabo el tratamiento principal hasta el último día de seguimiento del estudio (31 de diciembre de 2019) o hasta el día del éxitus, si se produce durante el seguimiento.
- Recidiva: variable dicotómica (sí/no) que recoge la presencia o no de recidiva tumoral durante el período de seguimiento. El diagnóstico de recidiva se realiza por la presencia de imagen sospechosa en las pruebas de imagen (ecografía, TC tórax, TC abdominal, RM de abdomen, gammagrafía ósea, etc), no precisando de confirmación histológica mediante biopsia.
- Tratamiento de la recidiva: variable cualitativa que se obtiene tras recoger si el paciente recibió o no tratamiento de esta recidiva (sí/no).
- Mortalidad: éxitus producido en cada uno de los grupos de estudio, incluyendo a aquellos pacientes en los que el seguimiento se interrumpió.
- Mortalidad específica: mortalidad por cáncer, de modo que el paciente se consideró fallecido por este motivo cuando la causa de la muerte fue su enfermedad tumoral, (recidiva, progresión, mortalidad perioperatoria, etc.) y no relacionado cuando la causa fue distinta (enfermedad cardiovascular, enfermedades infecciosas, etc)
- Supervivencia global: tiempo, en días/meses, desde la fecha en la que se lleva a cabo el tratamiento principal del CHC hasta la fecha de muerte o de la última consulta.

- Supervivencia específica: tiempo, en días/meses, desde la fecha en la que se lleva a cabo el tratamiento principal del CHC hasta la fecha de muerte relacionada con su proceso tumoral.
- Intervalo libre de enfermedad: tiempo, en días/meses, desde la fecha en la que se lleva a cabo el tratamiento principal del CHC hasta el momento de la recidiva. En aquellos pacientes en los que no se produce recidiva, la fecha límite fue aquella en la que se llevó a cabo la última consulta. En los pacientes que fallecen sin recidiva, se consideró como fecha límite el día del éxitus.

#### b. Análisis estadístico

Las características de los pacientes estudiados se registraron de forma global y tras dividirlos en dos grupos: grupo 1, resección hepática, y grupo 2, trasplante hepático. Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo con la finalidad de organizar, representar gráficamente y resumir adecuadamente toda la información recogida sobre las diferentes variables consideradas en el estudio.

La información cualitativa y la cuantitativa discreta se ha organizado y resumido en tablas de frecuencias y se ha representado a través de gráficos apropiados (diagrama de sectores y diagrama de barras). La información cuantitativa continua se ha resumido a través de diferentes medidas de centralización y dispersión. Por tanto, los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico o como número y porcentaje, según fuera apropiado.

Antes de realizar el análisis estadístico inferencial se determinó si las variables continuas seguían una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk.

Las diferencias entre las variables cuantitativas de los grupos de estudio se valoraron mediante el test t de Student para muestras independientes, con la corrección de Welch ante desigualdad de varianzas y mediante el test de Wilcoxon cuando la distribución no fue normal.

Para el análisis de correlación entre dos variables, se utilizó la “r” de Pearson o la “rho” de Spearman, según se verificase o no la hipótesis de normalidad.

Las relaciones entre variables cualitativas se estudiaron con el test Chi Cuadrado de Pearson o el test de Fisher, según se verifique la hipótesis sobre frecuencias esperadas. El análisis de supervivencia se realizó mediante la prueba de Kaplan–Meier y log-rank test. Para el análisis multivariante se empleó el modelo de regresión de Cox automático paso a paso (stepwise) hacia delante.

Para calcular la capacidad discriminativa de las distintas variables se empleó el área bajo la curva ROC (AUC-ROC) y su intervalo de confianza al 95%, que se calculó mediante bootstrap con 1000 replicaciones. Las curvas ROC se obtuvieron a través de una regresión logística condicional empleando las variables que mostraron significación en el análisis uni o multivariable como variables dependientes y la supervivencia global, específica o libre de enfermedad, como regresor. Para ello, se calculó el punto de corte óptimo, para las variables de la tabla, para predecir la mortalidad, según el índice de Youden. Se muestra el punto de corte, la sensibilidad, especificidad, así como el área bajo la curva ROC y el intervalo de confianza al 95 %.

El nivel de significación empleado fue 0,05 con un intervalo de confianza (IC) del 95%. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.6.0, y se emplearon las librerías survminer y survival.

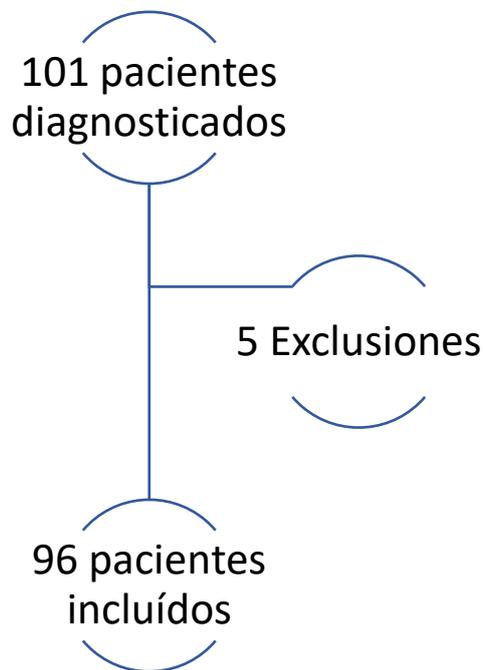
## V. RESULTADOS



## V. RESULTADOS

### V.1. Análisis descriptivo general

De los 101 pacientes diagnosticados de CHC carcinoma hepatocelular que fueron intervenidos entre enero de 2007 y diciembre de 2017 en el servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, se excluyeron 5 por no cumplir los criterios de inclusión.



**Figura 13.** *Flujograma de pacientes.*

Por tanto, la muestra final la forman 96 pacientes con CHC que fueron intervenidos durante el período de tiempo establecido.

Los datos clínicos y demográficos de los pacientes se recogen en la tabla 11.

Variable	Número	Media ± DE Número (%)	Rango
Edad (años)	96	62,3,0±8,4	40 – 79
Sexo: varones (%)	96	88 (91,7)	-
Diabetes Mellitus (%)	96	30 (31,3)	-
Índice de Charlson	96	6,3±1,8	2 – 15
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μl)	95	3,53±1,83	1,10 - 14,90
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /μl)	95	1,74±0,86	0,30 - 5,00
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	95	147±67	30 – 294
Actividad de Protrombina (%)	95	77,9±16,4	33,1 - 107,2
NLR	95	1,97±1,79	0 – 11
PLR	95	96,19±79,41	21 – 270
Sodio (mEq/l)	92	140,5±2,7	134 – 146
ALT (UI/l)	89	48,7±40,9	4 – 231
AST (UI/l)	78	52,1±38,9	15 – 229
GGT (UI/l)	79	119,8±115,8	13 – 586
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	90	120,7±58,7	37 – 302
Bilirrubina (mg/dl)	82	1,5±1,7	0,3 - 12,9
Albumina (g/dl)	87	4,0±0,5	2,6 - 5,0
Alfa fetoproteína (ng/ml)	80	93,6±408,0	0,9 – 3158

**Tabla 11.** Características basales de los pacientes con CHC.

NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; ALT: Alanino aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: Gamma glutamil transeptidasa.

Ochenta y ocho pacientes eran varones (91,67%) y las ocho pacientes restantes eran mujeres (8,33%). La edad media y desviación estándar (DE) fue de 62,3 y 8,4 años respectivamente, con un rango que osciló entre los 40 y los 79 años. El 31% (30 pacientes) habían sido diagnosticados de diabetes mellitus. El índice de Charlson osciló entre 2 y 15 con un valor medio de 6,3 (DE 1,8).

En la tabla 12 se recogen las causas determinantes de la hepatopatía en estos pacientes. Como puede apreciarse, la etiología más frecuente fue la alcohólica.

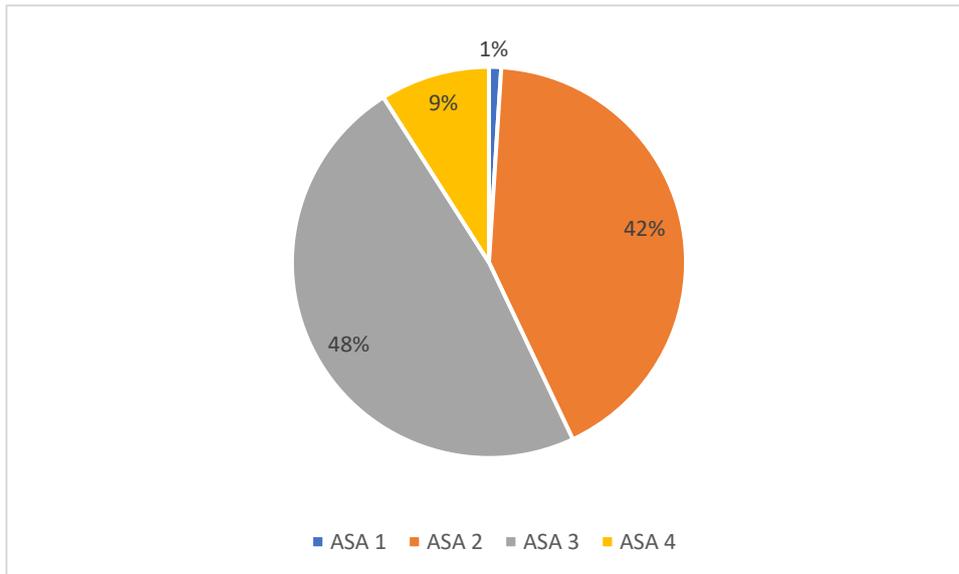
<b>Etiología</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
VHC	19	19,79%
VHB	7	7,29%
Alcohol	32	33,33%
EGNA	2	2,08%
Criptogenética	4	4,17%
Hemocromatosis	4	4,17%
Hepatitis autoinmune	1	1,04%
Más de una etiología	21	21,88%
Ausencia cirrosis	6	6,25%
Total	96	100%

**Tabla 12.** *Etiología de la hepatopatía.*

VHC: Virus hepatitis C. VHB: Virus hepatitis B. EGNA: Esteatohepatitis grasa no alcohólica.

El valor medio obtenido al aplicar la escala POSSUM fisiológico fue de 15,5 (DE 3,7) con un rango de 12 a 30 puntos.

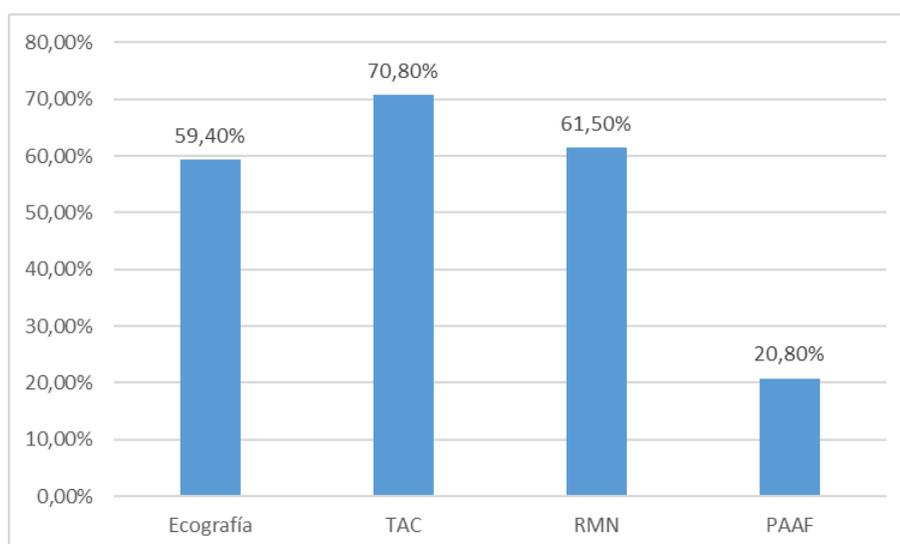
En la figura 14 se recoge la distribución de frecuencias de los pacientes estudiados según la clasificación ASA. Como puede apreciarse, la mayoría de los pacientes presentaban un ASA 2 ó 3, siendo el valor medio de 2,66 (Figura 14).



**Figura 14. Clasificación ASA.**

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Las variables relacionadas con el diagnóstico se recogen en la figura 15. Como puede apreciarse, en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se llevó a cabo mediante técnicas de imagen, fundamentalmente TAC y RMN. En aquellos casos en los que no se apreciaban datos sugestivos de hepatopatía o cuando existían dudas, el diagnóstico de CHC se confirmó mediante el estudio histológico (PAAF).



**Figura 15. Pruebas diagnósticas.**

TAC: tomografía axial computarizada; RMN: Resonancia magnética nuclear; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

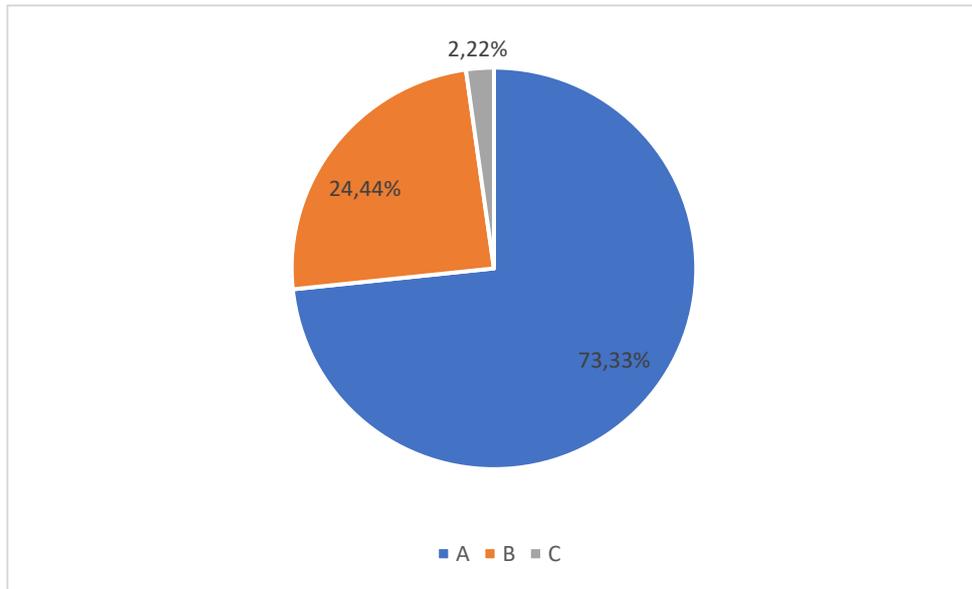
Como se refleja en la tabla 13, en la valoración radiológica prequirúrgica se observaron entre una y cuatro lesiones, con un valor medio ligeramente superior a la unidad. El tamaño medio de la suma de los diámetros del total de las lesiones objetivadas por pruebas radiológicas fue de 3,41 centímetros, siendo en el 50% de los casos mayor o igual a 3 centímetros.

<b>Variable</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Rango</b>	<b>Número (Porcentaje)</b>	<b>Percentil 25/50<sup>a</sup>/75</b>
Número de lesiones	1,27± 0,61	1-4		
Tamaño (cm)	3,41±2,01	1,3-17		2,15 3,00 <sup>a</sup> 4,25
TBS	3,72±1,93	1,6-17		2,69 3,35 <sup>a</sup> 4,41
Invasión vascular (%)			6 (6,2%)	
Trombosis portal (%)			3 (2,9%)	

**Tabla 13.** Otras variables relacionadas con el diagnóstico prequirúrgico.

a: percentil 50, mediana. TBS: tumor burden score.

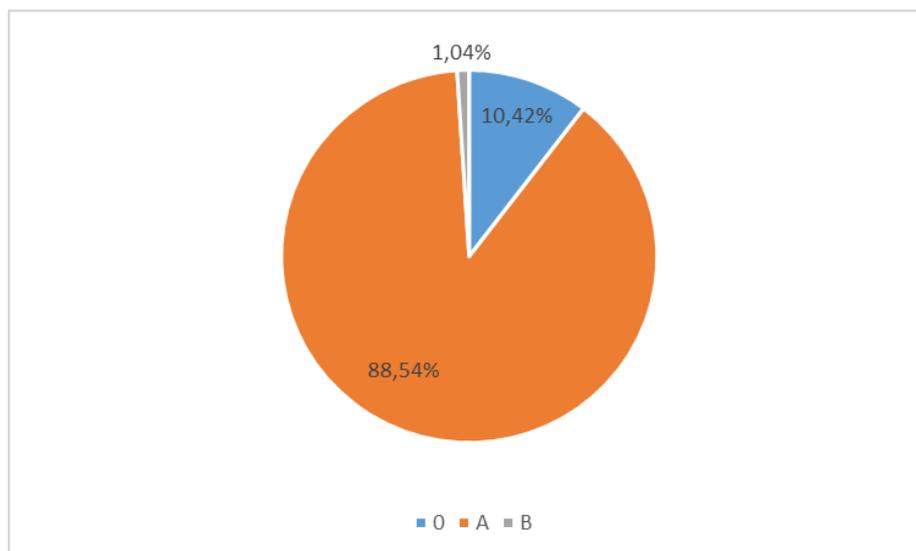
En las figuras 16 y 17 se recogen los datos de la evaluación y estadificación prequirúrgica. Como puede apreciarse en la figura 16, la mayoría de los pacientes se encontraban en la clase A de Child-Pugh (73%), mientras que tan sólo 2 de ellos presentaban una hepatopatía descompensada.



**Figura 16.** Clasificación de Child-Pugh.

El valor de MELD medio de la población fue de 9,71 (DE 3,87). Algo más de la mitad de los pacientes (concretamente el 52,1%) presentaban signos de HTP.

La estratificación de los pacientes de acuerdo con la clasificación de Barcelona (BCLC) se recoge en la figura 17. Como puede observarse, la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio inicial (BCLC-A) y tan sólo uno de ellos estaba en estadio intermedio (BCLC-B). Tan sólo el 10% se encontraban en una fase muy inicial (BCLC-0). Como cabría esperar, ninguno de los pacientes intervenidos se encontraba en un estadio avanzado o terminal (BCLC-C y D).



**Figura 17.** *Clasificación de Barcelona.*

En la tabla 14 se analizan los principales factores de riesgo quirúrgico, estratificándolos por los distintos puntos de corte.

Variable	N (porcentaje)	Media (DE)	Rango	Percentiles 25/50/75
Edad < 65 años ≥ 65 años	64 (66,7%) 32 (33,3%)	62,31 (8,37)	40 – 79	
Sexo Mujer Varón	8 (8,3%) 88 (91,7%)			
DM Sí No	30 (31,3%) 66 (68,8%)			
Charlson 0-7 >7	77 (80,2%) 19 (19,8%)			
ASA 1-2 3-4	41 (42,7%) 55 (57,3%)			
POSSUM <15 >15	59 (61,5%) 37 (38,9%)			
HTP Sí No	50 (56,2%) 39 (43,8%)			
Nódulos ≥5 cm <5 cm	12 (12,6%) 83 (87,4%)			
Child A B/C	66 (73,3%) 24 (26,7%)			
MELD <10 >10	64 (71,1%) 26 (28,9%)			
AFP (ng/ml) <15 >15	64 (80%) 16 (20%)			2,68 4,10 <sup>a</sup> 12,12
BCLC 0 A B	10 (10,4%) 85 (88,5%) 1 (1%)			
Criterios de Milán Sí No	89 (92,7%) 7 (7,3%)			
Criterios USCF Sí No	93 (96,9%) 3 (3,1%)			

**Tabla 14.** Análisis descriptivo estratificado de los principales factores de riesgo en la población global.

a: percentil 50, mediana. HTP: hipertensión portal. Nódulos > 5: número y porcentaje de pacientes con uno o más nódulos que superan los 5 centímetros. AFP: concentraciones séricas de alfa fetoproteína. BCLC: Clasificación de Barcelona; Criterios USCF: Criterios de la Universidad de California-San Francisco

A continuación, se resumen los resultados obtenidos tras el análisis anatomopatológico del espécimen quirúrgico.

<b>Variable</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Percentiles 25/50<sup>a</sup>/75</b>
Número de lesiones	1,33 ± 0,78	1
Tamaño (cm)	3,49 ± 2,01	2,05 3,20 <sup>a</sup> 4,50
TBS	3,83 ± 1,96	2,55 3,64 <sup>a</sup> 4,66

**Tabla 15.** Resultados anatomopatológicos globales.

a: percentil 50, mediana; TBS: tumor burden score.

Los datos relacionados con el seguimiento se recogen en la tabla 16.

<b>Variable</b>	<b>Media ± DE Mediana <sup>a</sup></b>	<b>Rango (IC)</b>	<b>Porcentaje</b>
Tiempo de seguimiento (meses)	44,0 ± 36,6	0-196,2	
Recidiva			31 (32,3%)
Mortalidad general			30 (31,3%)
Mortalidad específica			20 (20,8%)
Supervivencia global (meses)	73,9 <sup>a</sup>	(62,5-ND)	
ILE (meses)	36,1 ± 33,9 105,8 <sup>a</sup>	0-146 (45,3-ND)	

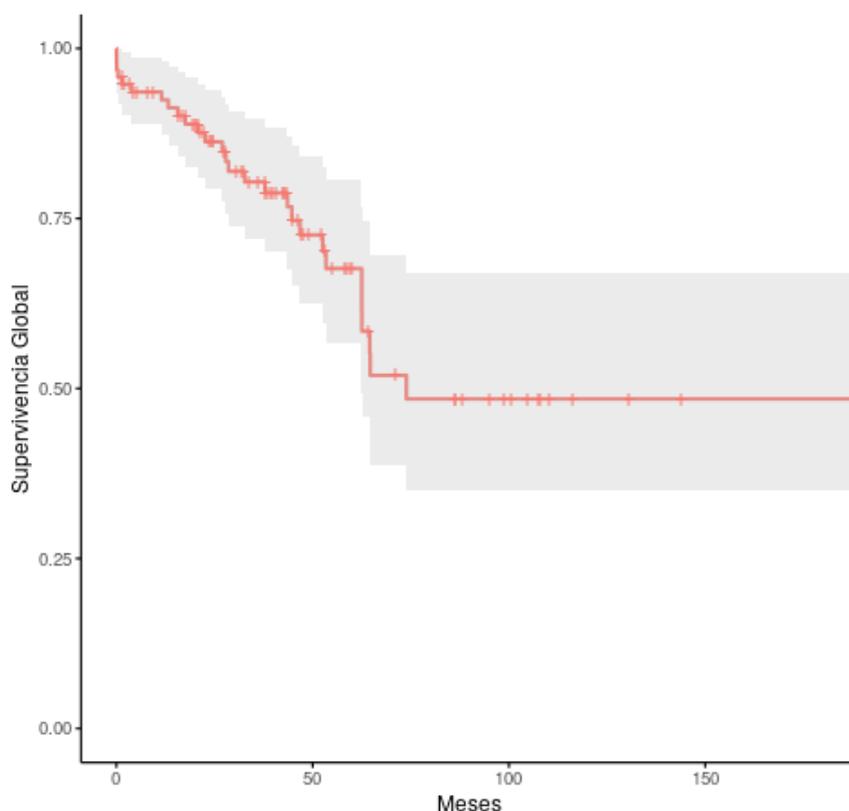
**Tabla 16.** Datos relacionados con el seguimiento.

ILE: Intervalo libre de enfermedad; IC: Intervalo de confianza al 95%; a: mediana de supervivencia. ND: No disponible.

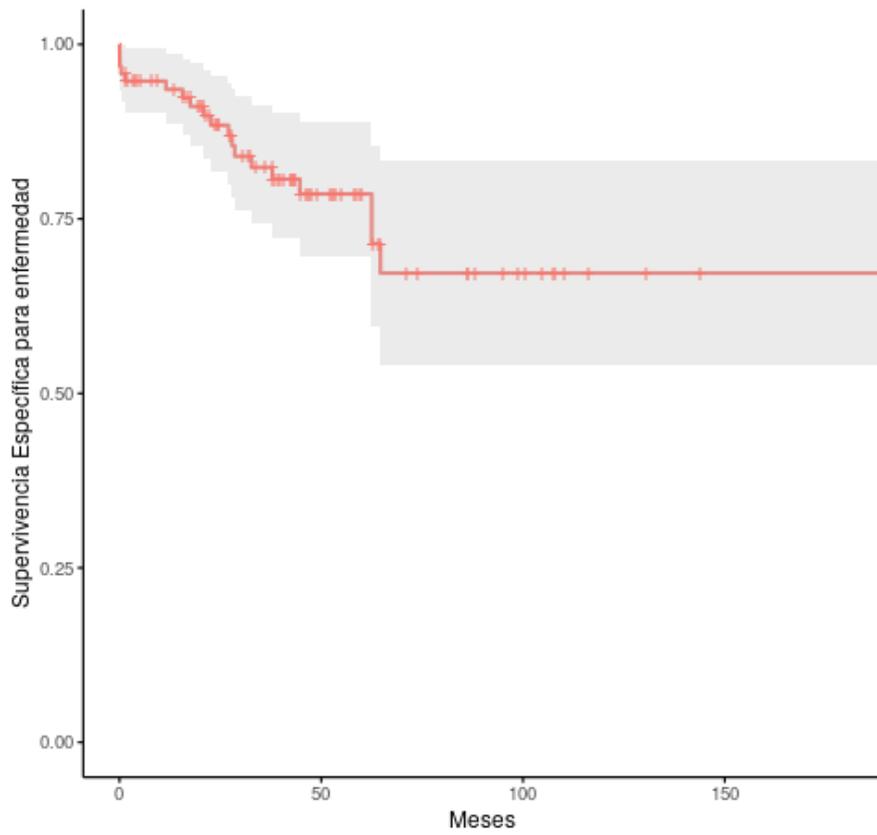
El seguimiento medio fue de 1321,35 días (DE 1099,69 y rango: 0-4380), lo que supone unos 44 meses. Durante el estudio 31 pacientes (32,29%) presentaron recidiva de su proceso neoplásico. La mortalidad general fue del 31,25% con un total de 30 fallecidos, de los cuales 20 casos (20,8%) se asociaron de manera específica a mortalidad por

CHC. La mediana de tiempo de supervivencia global fue de 73,9 meses (IC: 62,5- no disponible [ND]) y la supervivencia a 1, 2 y 3 años fue del 92,4%, 86,3% y 80,4%, respectivamente (Figura 18). No se pudo estimar el límite de confianza superior de la mediana, dado que el límite superior de la curva no alcanzó el 50%. En la figura 19 se representa la curva de supervivencia específica, relacionada con la mortalidad CHC. En este caso la probabilidad de supervivencia al año fue de 93,5%, de 88,4% a los 2 años y de 82,4% a los 3 años.

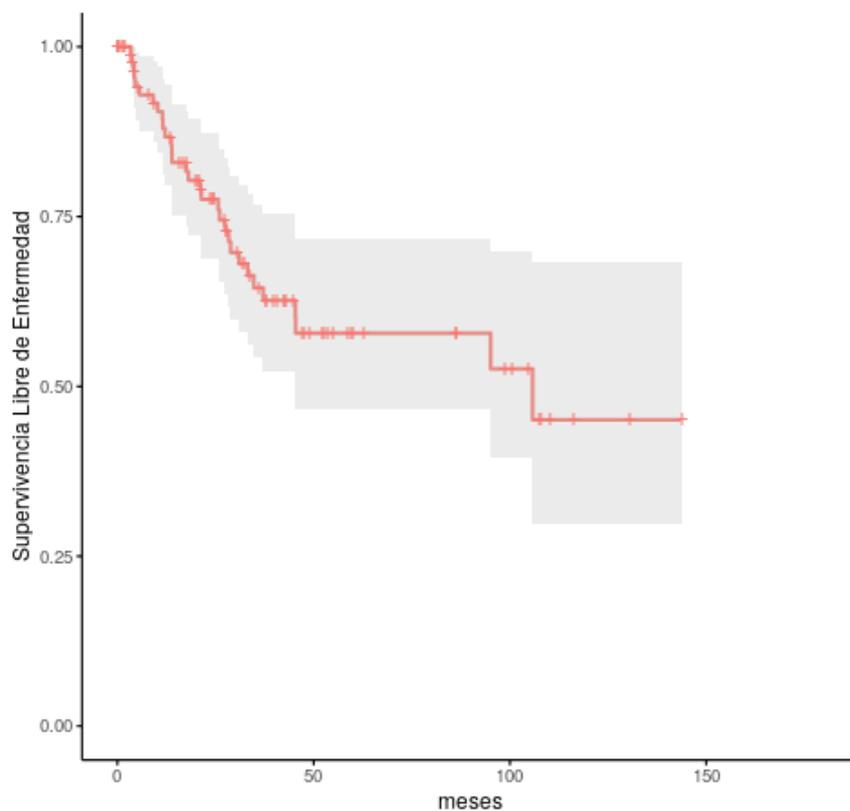
El valor medio del intervalo libre de enfermedad fue de 1083,54 días (DE 1017,42), lo que supone unos 36 meses, mientras que la mediana alcanzó los 105,8 días (IC: 45,3-ND), sin poderse estimar el límite superior del intervalo de confianza. En la figura 20 se representa la curva de Kaplan-Meier con la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad que alcanzó al 88% de los pacientes durante el primer año de seguimiento y al 77,5% y 64,5% a los 2 y 3 años, respectivamente.



**Figura 18.** Curva de supervivencia global en la población estudiada (resección+ trasplante).



**Figura 19.** Curva de supervivencia específica en la población estudiada (resección+trasplante).



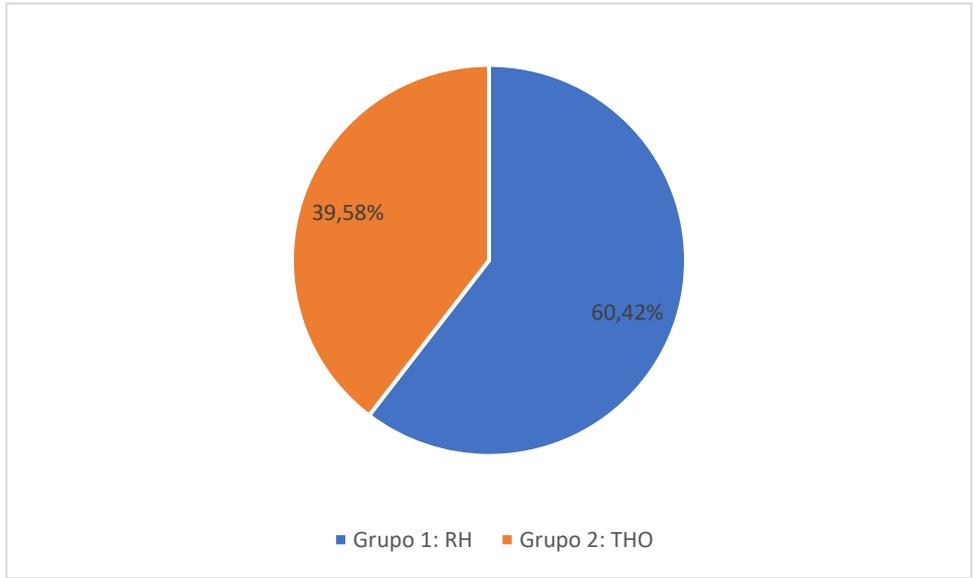
**Figura 20.** Curva de supervivencia libre de enfermedad en la población estudiada (resección+trasplante).

## V.2. Análisis por subgrupos

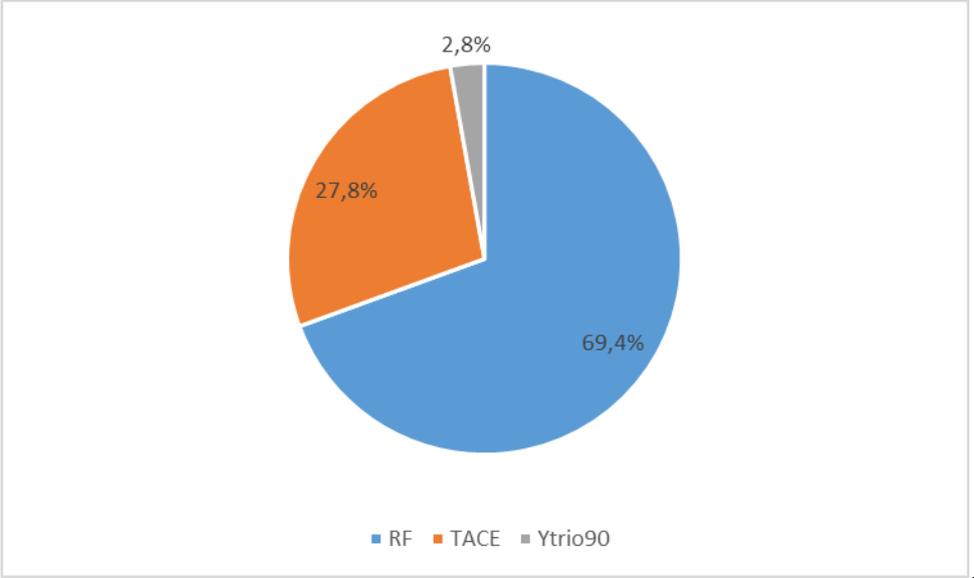
Tras el análisis global, los pacientes fueron divididos en dos grupos según el tratamiento realizado con intención curativa:

- Grupo 1: 58 pacientes intervenidos mediante resección hepática (RH). Dentro de este grupo se incluyen 10 pacientes intervenidos mediante resección que precisaron posteriormente THO.
- Grupo 2: 38 pacientes intervenidos mediante THO.

Además, un total de 36 pacientes de estos dos grupos recibieron un tratamiento locorregional incluyendo RF, TACE y administración de Ytrio<sup>90</sup> (Figuras 21 y 22).



**Figura 21.** Análisis por grupos (RH: Resección hepática; THO: Trasplante hepático).



**Figura 22.** Tratamientos locorreregionales (RF: Ablación mediante radiofrecuencia; TACE: Quimioembolización transarterial; Ytrio90: Radioembolización con Ytrio90).

**V.2.1. Grupo 1: resección hepática.**

Este primer grupo lo forman 58 pacientes (60,4%) que fueron intervenidos mediante resección hepática con intención curativa.

En la tabla 17 se recogen las características clínicas y demográficas de los pacientes tratados mediante resección hepática (RH).

El 91,38% (53 pacientes) eran varones y el 8,62% (5 pacientes) restante mujeres. La edad media y DE fue de 64,34 y 8,76 años, respectivamente (rango: 45 - 79). Un 36,21% (21 pacientes) presentaban diabetes mellitus al diagnóstico, siendo el valor medio del índice de Charlson de 6,3.

<b>Variable</b>	<b>Número</b>	<b>Media ± DE Número (%)</b>	<b>Rango</b>
Edad (años)	58	64,34±8,8	45 – 79
Sexo: varones (%)	58	53 (91,4)	-
Diabetes Mellitus (%)	58	30 (31,3)	-
Índice de Charlson	58	6,3±2,1	2 – 15
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μl)	57	3,64±1,48	1,44 – 8,97
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /μl)	57	1,99±0,82	0,30 – 4,10
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	57	175,81±56,85	30 – 285
Actividad de Protrombina (%)	57	84,79±14,05	41 – 107
NLR	57	1,74±1,74	0 – 8
PLR	57	108,11±94,84	21 – 720
Sodio (mEq/l)	55	141,27±2,38	134 – 146
ALT (UI/l)	53	50,75±47,45	4 – 231
AST (UI/l)	42	46,69±32,12	16 – 165
GGT (UI/l)	43	122,21±122,26	13 – 586
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	54	106,80±50,87	37 – 297
Bilirrubina (mg/dl)	46	0,99±0,69	0,30 – 4
Albumina (g/dl)	51	4,24±0,36	3,40 – 5
AFP (ng/ml)	49	142,19±515,63	1,2-3158

**Tabla 17.** Características basales de los pacientes sometidos a resección hepática.

NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; ALT: Alanino aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: Gamma glutamil transeptidasa; AFP: Alfa fetoproteína.

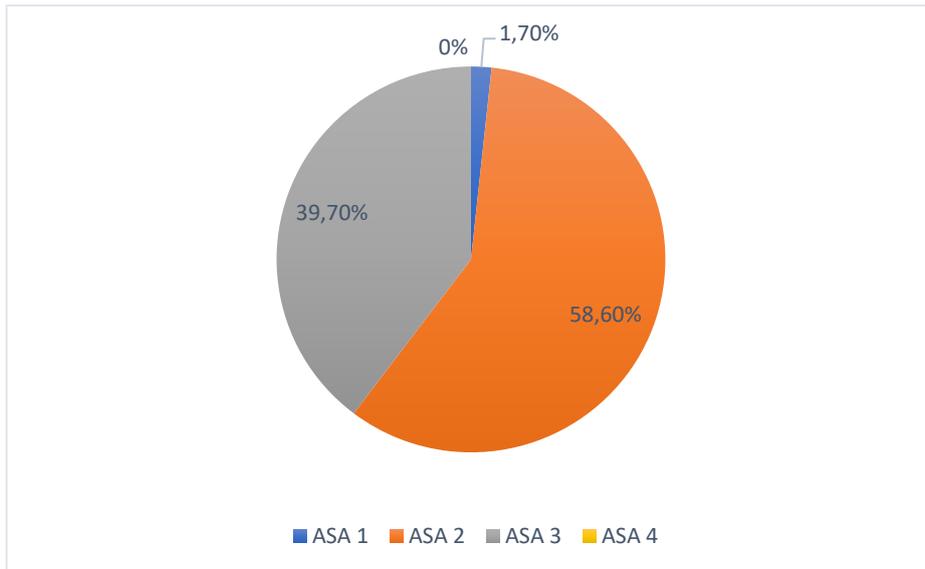
La etiología de la hepatopatía, su frecuencia y porcentaje, se detallan en la siguiente tabla. Como puede apreciarse, la principal causa de hepatopatía fue el alcohol. Seis de los 58 pacientes, alrededor del 10%, no tenían cirrosis.

<b>Etiología</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
VHC	10	17,24%
VHB	4	6,90%
Alcohol	17	29,31%
EGNA	2	3,45%
Criptogenética	4	6,90%
Hemocromatosis	2	3,45%
Hepatitis autoinmune	0	0%
Más de una etiología	13	22,41%
Ausencia cirrosis	6	10,34%
Total	58	100%

**Tabla 18.** *Etiología de la hepatopatía en los pacientes sometidos a resección hepática.*

VHC: Virus hepatitis C. VHB: Virus hepatitis B. EGNA: Esteatohepatitis grasa no alcohólica.

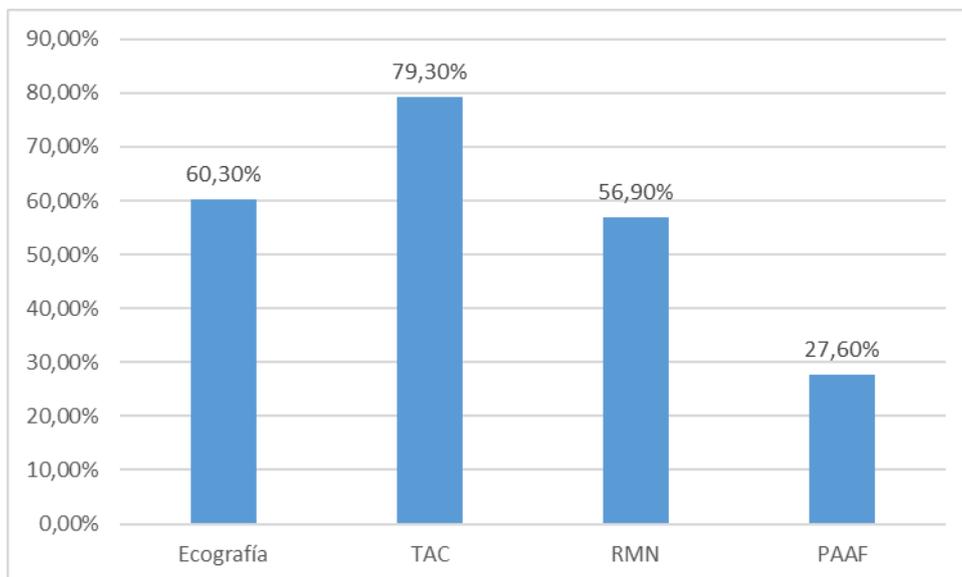
La puntuación media obtenida en la escala de POSSUM por los pacientes de este grupo fue de 15,2 (DE 4,61) y el ASA medio de 2,38 (DE 0,52). Como puede apreciarse en la figura 23, la inmensa mayoría de los pacientes tenían un ASA de 2 o de 3.



**Figura 23. Clasificación ASA.**

ASA: American Society of Anesthesiologists.

En cuanto a las variables relacionadas con el diagnóstico, en la mayoría de los pacientes el diagnóstico se realizó mediante pruebas de imagen. En 16 pacientes fue preciso realizar el estudio histológico (Figura 24).



**Figura 24. Pruebas diagnósticas.**

TAC: tomografía axial computarizada; RMN: Resonancia magnética nuclear; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

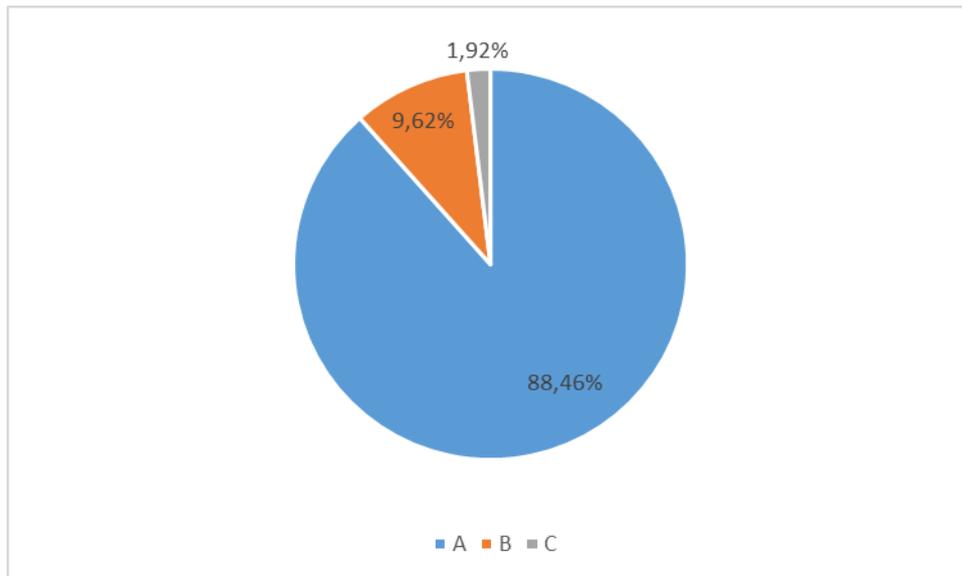
En la siguiente tabla (Tabla 19) se recogen las restantes variables relacionadas con el diagnóstico radiológico prequirúrgico. Como puede apreciarse, los pacientes sometidos a RH presentaban una, o a lo sumo dos lesiones (media  $\pm$  DE: 1,07 $\pm$ 0,26), mientras que el tamaño medio se situó en 3,86 $\pm$ 2,35 centímetros. El valor medio del TBS fue de 4,04 (DE 2,30). Dos de los pacientes presentaban invasión vascular.

<b>Variable</b>	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Rango</b>	<b>Número (Porcentaje)</b>	<b>Percentil 25/50<sup>a</sup>/75</b>
Número de lesiones	1,07 $\pm$ 0,26	1-2		1
Tamaño (cm)	3,86 $\pm$ 2,35	1,3-17		2,52 3,35 <sup>a</sup> 4,77
TBS	4,04 $\pm$ 2,30	1,64-17,03		2,72 3,75 <sup>a</sup> 4,89
Invasión vascular (%)			2 (3,4%)	
Trombosis portal (%)			0 (0%)	

**Tabla 19.** Variables relacionadas con el diagnóstico radiológico en los pacientes sometidos a resección hepática.

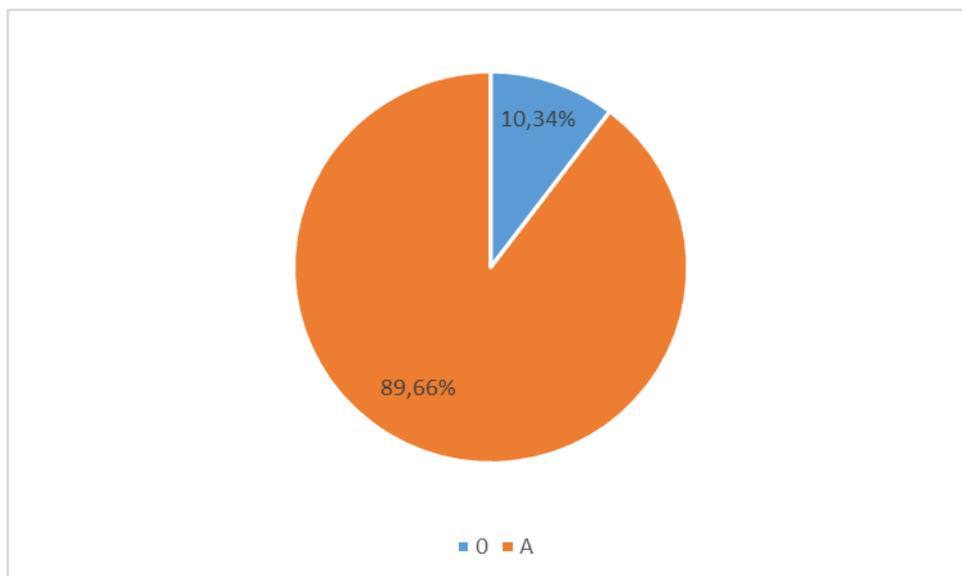
DE: desviación estándar; a: percentil 50, mediana; TBS: tumor burden score.

En las figuras siguientes (Figuras 25 y 26) se recogen los datos relacionados con la evaluación y estadificación prequirúrgica. Cerca del 90% de los pacientes presentaban una enfermedad bien compensada (estadio A de la clasificación de Child-Pugh), mientras que tan solo uno de ellos se encontraba en una fase avanzada con descompensación de su enfermedad (estadio C). El valor medio de la escala MELD fue de 8,35 (DE 2,64). Casi un 40% de los pacientes (22 de 56 casos) presentaban hipertensión portal (39,29%).



**Figura 25.** Clasificación de Child Pugh de los pacientes sometidos a resección hepática.

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio inicial de la clasificación de Barcelona (BCLC-A) y el resto en estadio muy inicial (BCLC-0). No había ninguno en estadio intermedio (BCLC-B), ni tampoco en estadio avanzado (BCLC-C) o terminal (BCLC-D). (Figura 26)



**Figura 26.** Clasificación de Barcelona en los pacientes sometidos a resección hepática.

Seis pacientes recibieron un tratamiento locorregional incluyendo TACE (3), RF (2) y radioembolización con Ytrio-90 (1).

En la tabla 20 se recogen los principales factores de riesgo quirúrgico de los pacientes sometidos a RH, estratificados por distintos puntos de corte.

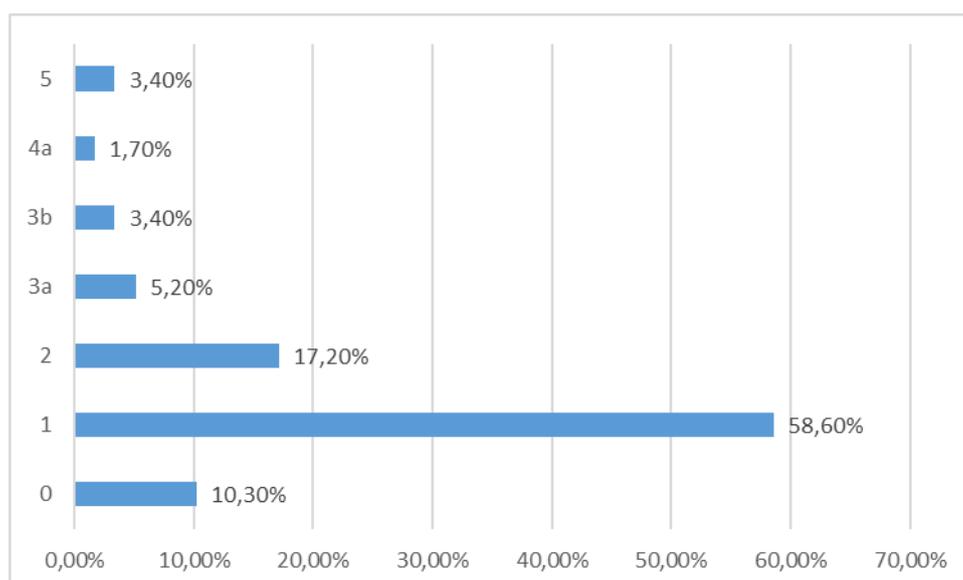
Variable	N (porcentaje)	Media (DE)	Rango	Percentiles 25 50 (Mediana) 75
Edad < 65 años ≥ 65 años	31 (53,4%) 27 (46,6%)	64,34 (8,76)	45 - 79	
Sexo Mujer Varón	5 (8,6%) 53 (91,4%)			
DM Sí No	21 (36,21%) 37 (63,79%)			
Charlson 0-7 >7	44 (75,9%) 14 (24,1%)	6,29		
ASA 1-2 3-4	35 (60,3%) 23 (39,7%)	2,38		
POSSUM <15 >15	36 (62,1%) 22 (37,9%)			
HTP Sí No	22 (39,29%) 34 (60,71%)			
Nódulos ≥5 cm <5 cm	12 (20,7%) 46 (79,3%)			
Child A B/C	46 (88,5%) 6 (11,5%)			
MELD <10 >10	46 (88,5%) 6 (11,5%)	8,35 (2,64)		
AFP <15 ng/ml >15 ng/ml	45 (77,6%) 13 (22,4%)	142,19 (515,63)	1,20 - 3158	2,70 4,50 (mediana) 16,10
BCLC 0 A	6 (10,34%) 52 (89,66%)			
Criterios de Milán Sí No	52 (89,66%) 6 (10,34%)			
Criterios USCF Sí No	56 (96,55%) 2 (3,45%)			

**Tabla 20.** Análisis descriptivo estratificado de los principales factores de riesgo en los pacientes sometidos a RH.

DE: desviación estándar; a: percentil 50, mediana. HTP: hipertensión portal. Nódulos > 5: número y porcentaje de pacientes con uno o más nódulos que superan los 5 centímetros. AFP: concentraciones séricas de alfa fetoproteína., BCLC: Clasificación de Barcelona; Criterios USCF: Criterios de la Universidad de California-San Francisco

El procedimiento quirúrgico de elección fue la hepatectomía no anatómica (50 pacientes; 86,2%), mientras que la anatómica se realizó en menor proporción (8 pacientes; 13,8%). Ambas técnicas permitieron la extirpación de la lesión con unos márgenes de seguridad suficientes, preservando la mayor cantidad de parénquima posible. La estancia hospitalaria osciló entre los 3 y los 92 días, siendo la estancia media de 11,6 días (DE 12,7). Durante su ingreso hospitalario, 15 pacientes (15,5%) precisaron trasfusión de hemoderivados.

La morbimortalidad según la escala de Clavien Dindo se representa en la figura 27.



**Figura 27.** Distribución de frecuencias y porcentaje en los pacientes sometidos a resección hepática según la escala Clavien Dindo.

Dos pacientes fallecieron en el postoperatorio inmediato y casi el 70% de los pacientes presentó problemas leves.

A continuación, resumimos los resultados obtenidos tras el análisis histológico del espécimen quirúrgico (Tabla 21).

Variable	Media $\pm$ DE	Percentiles 25/50 <sup>a</sup> /75
Número de lesiones	1,10 $\pm$ 0,48	1
Tamaño (cm)	3,77 $\pm$ 2,23)	2,50 3,30 <sup>a</sup> 4,70
TBS	3,98 $\pm$ 2,19	2,69 3,64 <sup>a</sup> 4,81

**Tabla 21.** Características de las lesiones tumorales detectadas en el estudio histológico en los pacientes sometidos a resección hepática.

DE: desviación estándar; a: percentil 50, mediana. TBS: tumor burden score.

En la tabla siguiente (Tabla 22) se muestran los resultados relacionados con la existencia o no de afectación del margen de resección, invasión vascular y satelitosis en el espécimen quirúrgico. Como puede apreciarse, en la inmensa mayoría de los casos, el margen quirúrgico no estuvo afectado ni existió satelitosis. Sin embargo, la presencia de invasión vascular superó el 25%.

		Frecuencia	Porcentaje
Márgenes afectados	Positivos	6	10,3%
	Negativos	52	89,7%
Invasión vascular	Positiva	16	28,1%
	Negativa	41	71,9%
Satelitosis	Positiva	4	6,9%
	Negativa	54	93,1%

**Tabla 22.** Afectación de los márgenes, invasión vascular y satelitosis en la pieza quirúrgica en los pacientes sometidos a resección hepática.

Los datos relacionados con el seguimiento postoperatorio se recogen a continuación (Tabla 23).

El seguimiento medio fue de 1159,9 días (DE 1066,26 y rango 0-4380), lo que supone una cifra cercana a los 39 meses ( $38,7 \pm 35,5$  meses). Durante el estudio, 25 pacientes (43,10%) presentaron recidiva de su proceso neoplásico y otros 10 pacientes precisaron THO (17,24%).

La mortalidad general fue del 39,66% con un total de 23 fallecidos, de los cuales 14 casos (24,13%) se asociaron de manera específica a mortalidad por CHC. La mediana de tiempo de supervivencia global fue de 62,5 meses (IC: 52,6-ND). Tampoco en este caso se pudo estimar el límite de confianza superior de la mediana. La probabilidad de supervivencia global al año fue del 94,6%, a los dos años del 86,1% y a los tres años del 75,6%, mientras que la probabilidad de supervivencia específica fue del 96,5%, 89,8% y 78,9% al año, dos años y tres años, respectivamente. En las figuras 28 y 29 se representan las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global y específica de los pacientes sometidos a RH.

El intervalo libre de enfermedad medio fue de 823,21 días (27,4 meses) y la mediana alcanzó los 32,2 meses (IC: 27,4-ND). Finalmente, en la figura 30 se representa la curva de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes sometidos a RH, que alcanzó el 83,4% durante el primer año y el 67,5% y 46,5% durante el segundo y el tercero.

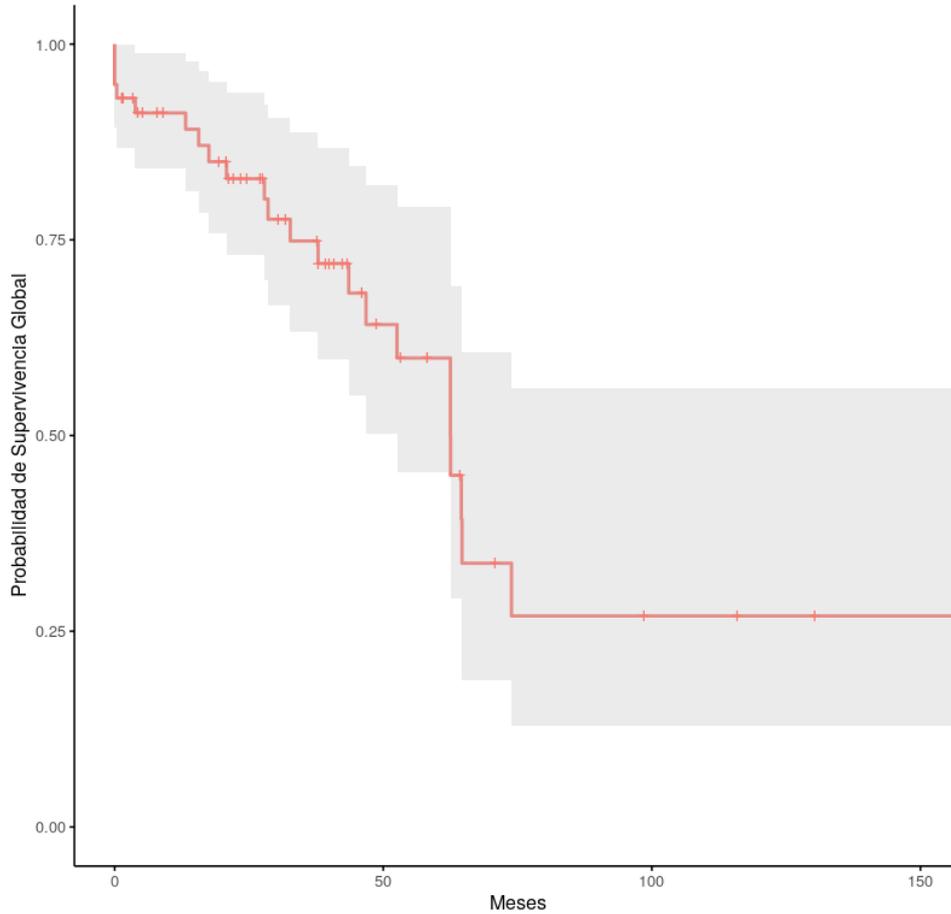
<b>Variable</b>	<b>Media <math>\pm</math> DE Mediana<sup>a</sup></b>	<b>Rango (IC)</b>	<b>Porcentaje</b>
Tiempo de seguimiento (meses)	38,7 $\pm$ 35,5	0-196,2	
Recidiva			25 (43,1%)
THO			10 (17,2%)
Mortalidad general			23 (39,7%)
Mortalidad específica			14 (24,1%)

Supervivencia global (meses)	62,5 <sup>a</sup> 37,6 ± 35,9	(52,6-ND)	
ILE (meses)	27,4 ± 28,7 33,2 <sup>a</sup>	0 – 132,5 (27,4-ND)	

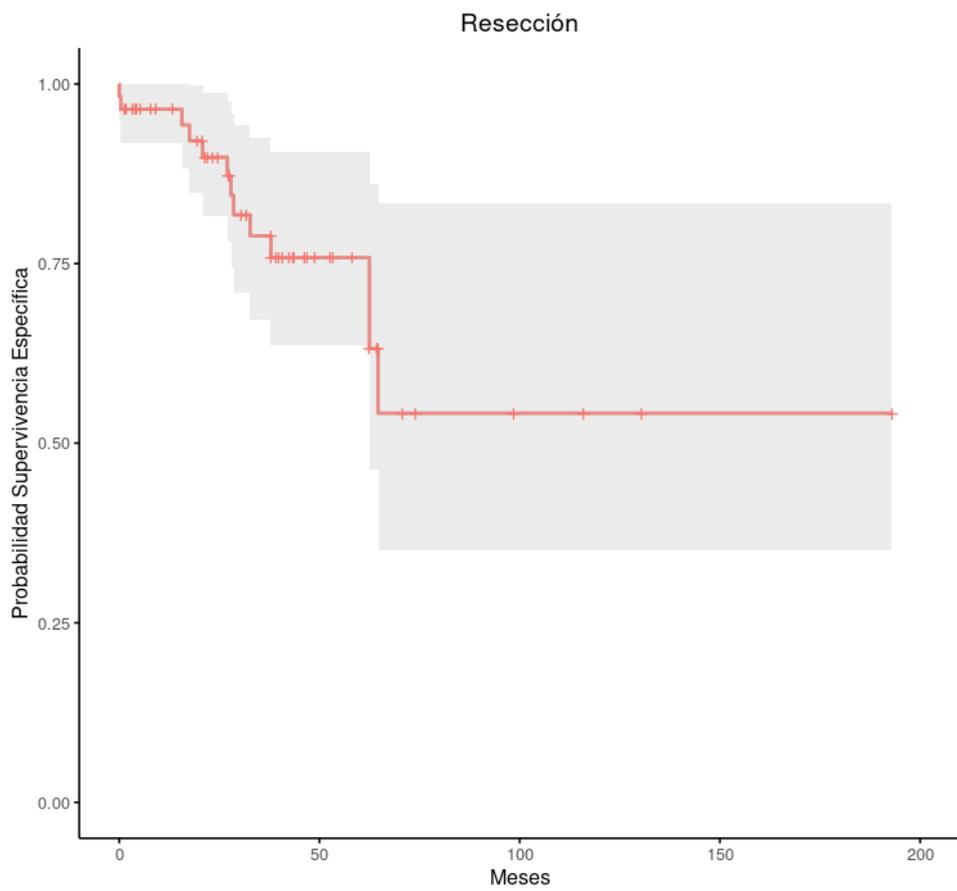
**Tabla 23.** Datos relacionados con el seguimiento en los pacientes sometidos a resección.

RH: Resección hepática; ILE: Intervalo libre de enfermedad; IC: Intervalo de confianza al 95%; a: Mediana.

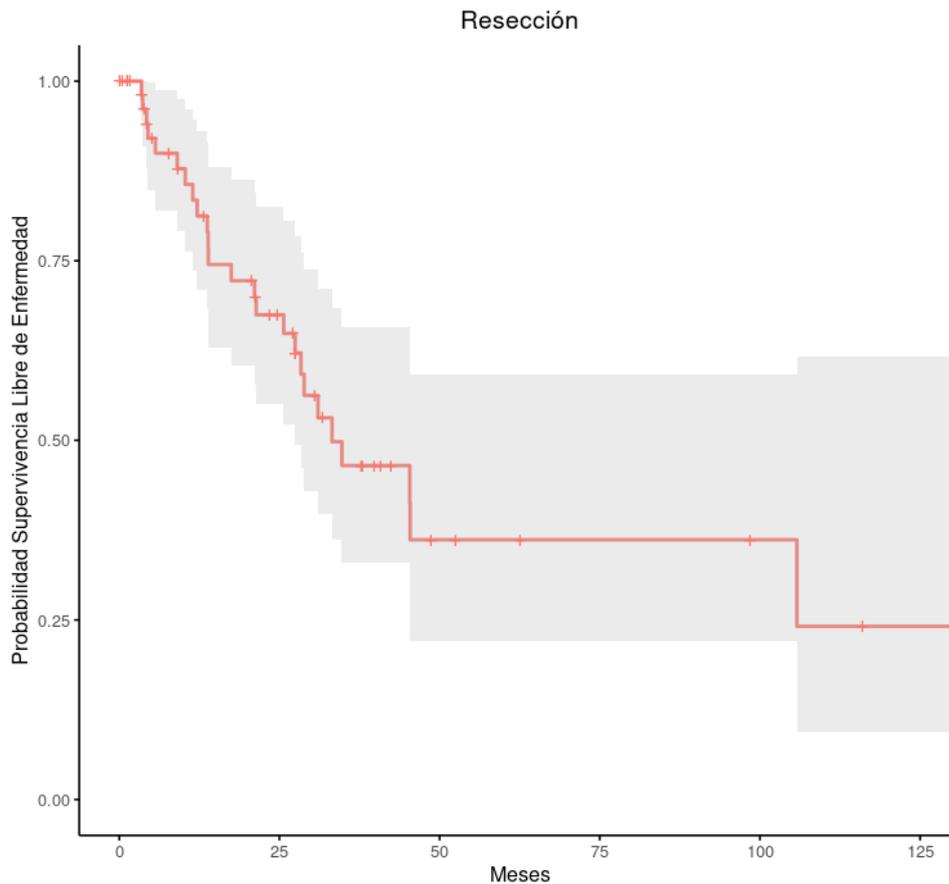
ND: No disponible



**Figura 28.** Curva de supervivencia global en los pacientes sometidos a resección hepática.



**Figura 29.** Curva de supervivencia específica en los pacientes sometidos a resección hepática.



**Figura 30.** *Curva de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes sometidos a resección hepática.*

Ya hemos comentado que, dentro del grupo de resección hepática, hubo 10 pacientes en los que posteriormente se estableció la necesidad de realizar un THO. Todos eran varones, con una edad media de 62 años (DE 3,27, rango 57-67). Los motivos que indujeron a realizar una segunda intervención quirúrgica (THO) fueron, en 7 casos, la existencia de invasión vascular en el estudio histológico de la primera intervención (RH). Otro caso se debió a la presencia de satelitosis y 2 casos más por recidiva. Ninguno de estos pacientes presentaba afectación de los márgenes quirúrgicos. Tras la segunda intervención (THO) dos pacientes fallecieron (20%). En cuatro pacientes se comprobó la presencia de recidiva tumoral en el órgano explantado y uno de estos pacientes precisó un segundo trasplante. En estos 10 pacientes el intervalo libre de enfermedad alcanzó los 700 días (alrededor de 23 meses).

## V.2.2. Grupo 2: trasplante hepático ortotópico (THO)

En este segundo grupo se han incluido a los 38 pacientes (39,6%) intervenidos mediante THO. No se incluyen los 10 pacientes en los que se realizó inicialmente una resección hepática y que posteriormente fueron trasplantados.

Como se aprecia en la tabla 24, 35 pacientes (92,1%) eran varones y otros tres (7,9%) mujeres.

La edad media y DE fue de 59,21 y 6,74 años respectivamente (rango 40-70). El 23,7% (9 pacientes) eran diabéticos y el índice de Charlson medio fue de 6,26.

<b>Variable</b>	<b>Número</b>	<b>Media ± DE (Número y %)</b>	<b>Rango</b>
Edad (años)	38	59,2±6,7	40 – 70
Sexo: varones (%)	38	35 (92,1)	-
Diabetes Mellitus (%)	38	9 (23,6)	-
Índice de Charlson	38	6,3±1,4	3 – 9
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μl)	38	3,37±2,28	1,10 – 14,90
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /μl)	38	1,37±0,79	0,50 – 5,00
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	38	103±58	44 – 294
Actividad de Protrombina (%)	38	67,5±14,0	33 – 96
NLR	38	2,32±1,83	0 – 11
PLR	38	83,32±45,03	41-210
Sodio (mEq/l)	37	139,4±2,8	134 – 146
ALT (UI/l)	36	45,8±29,1	14 – 135
AST (UI/l)	36	58,5±45,3	15 – 229
GGT (UI/l)	36	116,9±109,2	18 – 436
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	36	141,6±63,9	50 – 302
Bilirrubina (mg/dl)	36	2,14±2,32	0,40 – 12,90

Albúmina (g/dl)	36	3,72±0,60	2,60 – 4,80
Alfa fetoproteína (ng/ml)	31	16,72±55,20	0,90 – 309,00

**Tabla 24.** Características de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; ALT: Alanino aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: Gamma glutamil transeptidasa.

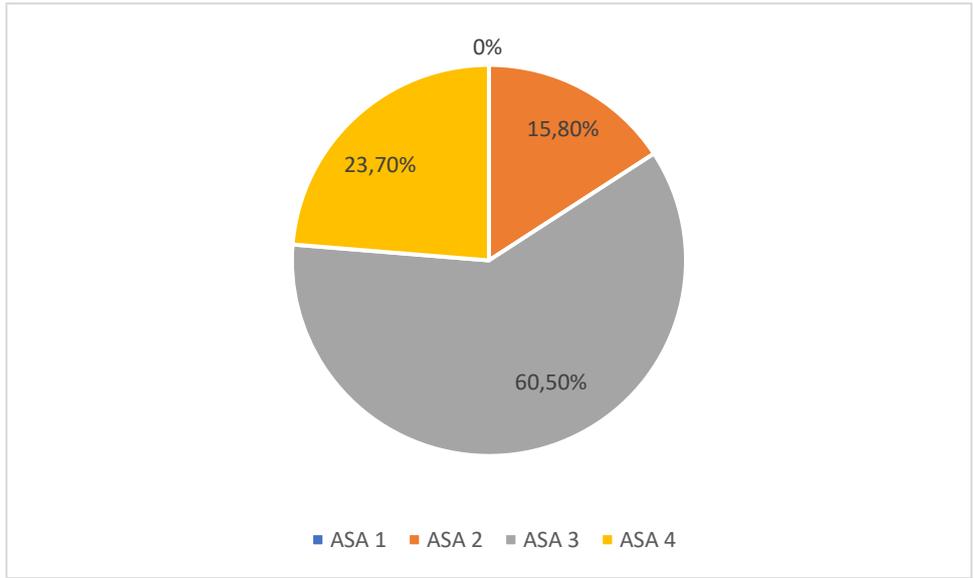
La etiología de la hepatopatía, su frecuencia y porcentaje se detallan en la siguiente tabla. Al igual que sucedía en los pacientes sometidos a RH, la principal causa de hepatopatía fue la de origen alcohólico. Todos los pacientes eran cirróticos.

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
VHC	9	23,68%
VHB	3	7,89%
Alcohol	15	39,47%
EGNA	0	0%
Criptogenética	0	0%
Hemocromatosis	2	5,26%
Hepatitis autoinmune	1	2,63%
Más de una etiología	8	21,05%
Ausencia cirrosis	0	0%
Total	38	100%

**Tabla 25.** Etiología de la hepatopatía de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

VHC: Virus hepatitis C. VHB: Virus hepatitis B. EGNA: Esteatohepatitis grasa no alcohólica.

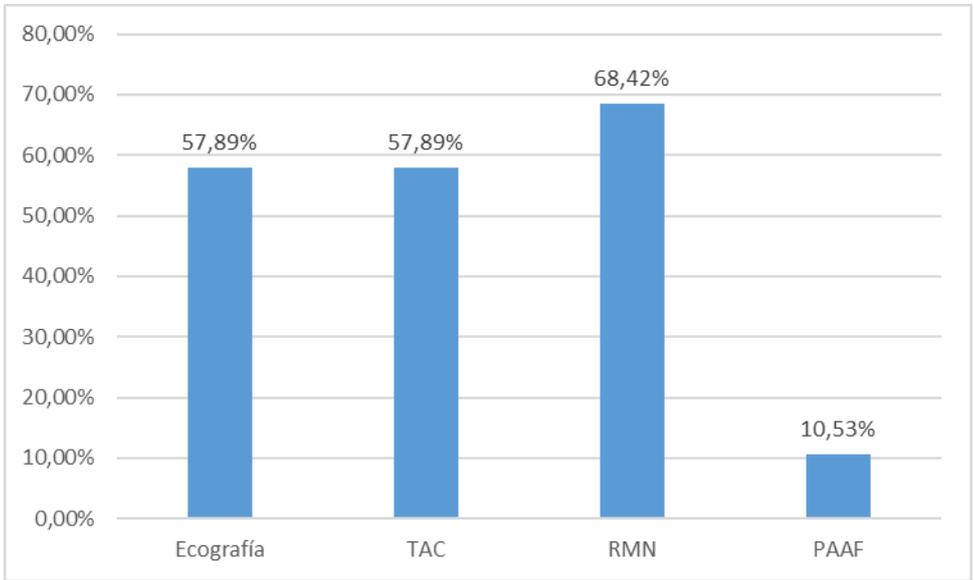
La puntuación media obtenida por estos pacientes en la escala del POSSUM fisiológico fue de 15,45 (DE 2,97) y en el ASA de 3,08 (DE 0,63). La mayoría de los pacientes (60,5%) presentaban un ASA 3 y ninguno presentaba un ASA 1 (Figura 31).



**Figura 31.** Clasificación ASA de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Al igual que sucedía en los pacientes del grupo 1 (RH), la mayoría de los pacientes del grupo 2 (THO) fueron diagnosticados a través de las pruebas de imagen (Figura 32).



**Figura 32.** Pruebas diagnósticas de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

TAC: tomografía axial computarizada; RMN: Resonancia magnética nuclear; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

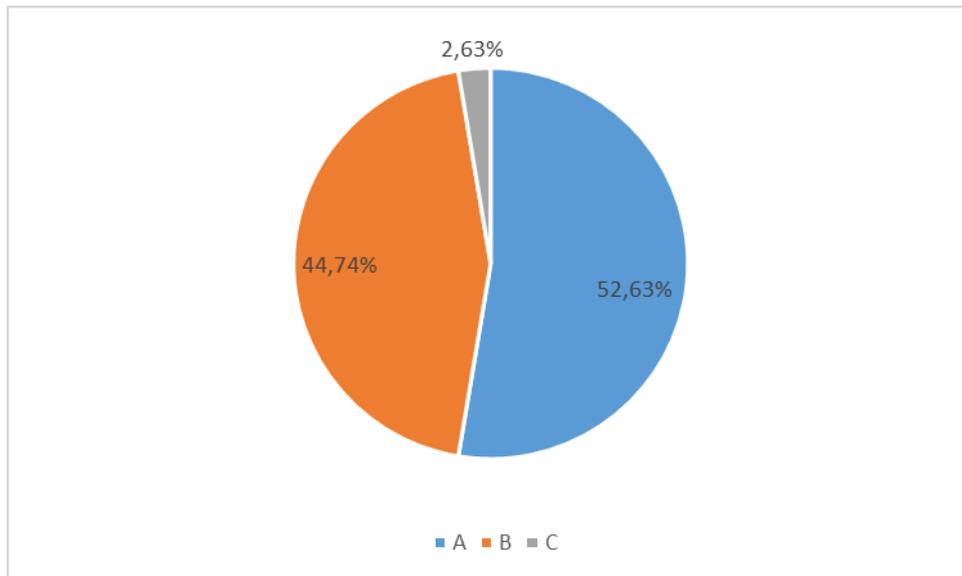
Las variables relacionadas con el diagnóstico radiológico prequirúrgico se muestran en la tabla 26. El número de lesiones osciló entre uno y cuatro, con un valor medio de 1,58 (DE 0,83). El tamaño medio de las lesiones fue de 2,70 centímetros (DE 0,96), siendo el 75% de los casos menor de 3 centímetros. La carga tumoral, valorada a través del TBS, fue de 3,22 (DE 0,94) en este grupo de pacientes. Cuatro pacientes presentaban invasión vascular y tres trombosis portal.

<b>Variable</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Rango</b>	<b>Número (Porcentaje)</b>	<b>Percentil 25/50<sup>a</sup>/75</b>
Número de lesiones	1,58± 0,83	1-4		1 1 <sup>a</sup> 2
Tamaño (cm)	2,70±0,96	1,3-4,7		2 2,5 <sup>a</sup> 3
TBS	3,22±0,94	1,80-5,95		2,60 3,16 <sup>a</sup> 3,66
Invasión vascular (%)			4 (10,5%)	
Trombosis portal (%)			3 (7,9%)	

**Tabla 26.** Variables relacionadas con el diagnóstico radiológico en los pacientes sometidos a trasplante hepático.

DE: desviación estándar; a: percentil 50, mediana. TBS: tumor burden score.

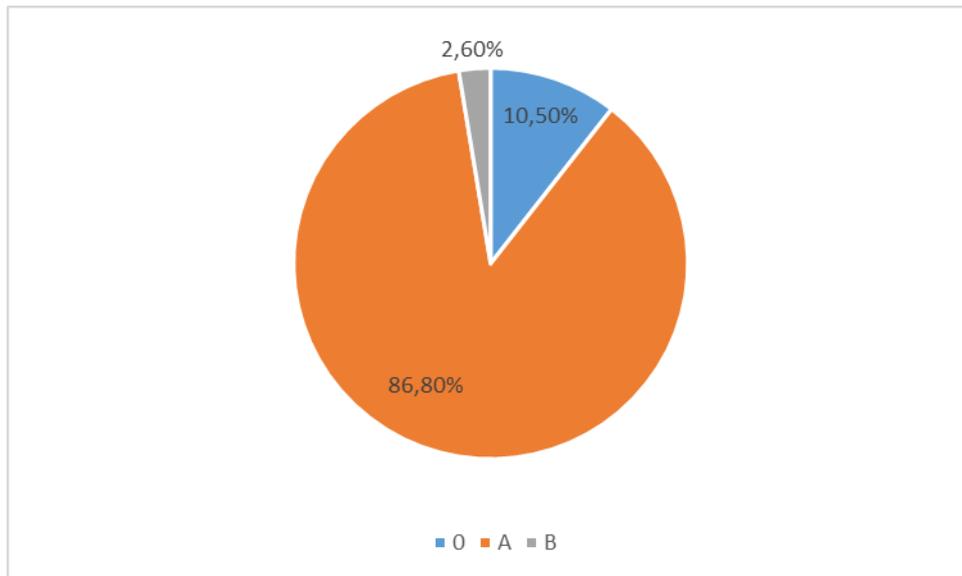
En las figuras 33 y 34 se recogen algunos de los datos de evaluación y estadificación prequirúrgica. Como se observa en la tabla siguiente, todos los pacientes se encontraban en estadio A o B de la clasificación de Child-Pugh, salvo uno que estaba en el estadio C (Figura 33).



**Figura 33.** Clasificación de Child-Pugh de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

El valor medio obtenido por los pacientes trasplantados en la escala MELD fue de 11,58 (DE 4,50). Por otra parte, más del 80% de los pacientes trasplantados presentaban signos de HTP (tabla 27).

La estratificación de los pacientes según la escala de Barcelona (BCLC) se recoge en la figura 34. La inmensa mayoría -más del 85%- de los pacientes que fueron sometidos a trasplante se encontraba en fases iniciales de la enfermedad (BCLC-A). Por otra parte, entre los pacientes que fueron trasplantados, tan solo un paciente (2,63%) no cumplía los criterios de Milán y otro más (2,63%) no cumplía los criterios de la USCF.



**Figura 34.** *Clasificación de Barcelona de los pacientes sometidos a trasplante hepático.*

El análisis descriptivo estratificado de los principales factores de riesgo quirúrgico de los pacientes sometidos a un THO se muestra en la tabla 27.

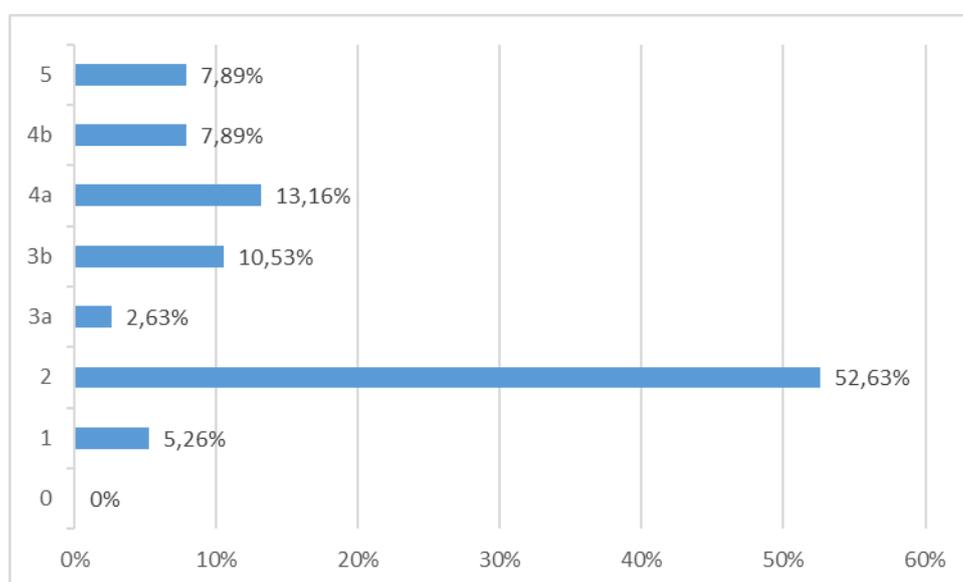
Variable	N (porcentaje)	Media (DE)	Rango	Percentil 25 50 (mediana) 75
Edad < 65 años ≥ 65 años	33 (86,8%) 5 (13,2%)	59,21 (6,74)	40 – 70	
Sexo Mujer Varón	3 (7,9%) 35 (92,1%)			
DM Sí No	9 (23,7%) 29 (76,3%)			
Charlson 0-7 >7	33 (86,8%) 5 (13,2%)	6,26 (1,37)		
ASA 1-2 3-4	6 (15,8%) 32 (84,2%)	3,08 (0,63)		
POSSUM <15 >15	23 (60,5%) 15 (39,5%)	15,45 (2,97)		
HTP Sí No	28 (84,8%) 5 (15,2%)			
Nódulos ≥5 cm <5 cm	0 (0%) 37 (100%)			
Child A B/C	20 (52,6%) 18 (47,4%)			
MELD <10 >10	18 (47,4%) 20 (25,6%)	11,58 (4,50)		
AFP <15 ng/ml >15 ng/ml	28 (90,32%) 3 (9,68%)	16,72 (55,20)	0,90 – 309	2,65 3,80 (mediana) 5,40
BCLC 0 A B	4 (10,50%) 33 (86,80%) 1 (2,60%)			
Criterios de Milán Sí No	37 (97,37%) 1 (2,63%)			
Criterios USCF Sí No	37 (97,37%) 1 (2,63%)			

**Tabla 27.** Análisis descriptivo estratificado de los principales factores de riesgo en los pacientes sometidos a trasplante hepático.

DE: desviación estándar; a: percentil 50, mediana. HTP: hipertensión portal. Nódulos > 5: número y porcentaje de pacientes con uno o más nódulos que superan los 5 centímetros. AFP: concentraciones séricas de alfa fetoproteína; BCLC: Clasificación de Barcelona; Criterios USCF: Criterios de la Universidad de California-San Francisco.

La estancia media de los pacientes trasplantados fue de 26,8 días (DE 13,1 días) con un rango que osciló entre los 2 y los 63 días. La inmensa mayoría de los pacientes (36 pacientes; 94,7%) precisaron transfusión de hemoderivados durante su estancia intrahospitalaria.

La morbimortalidad según la escala de Clavien Dindo se recoge en la figura siguiente. Tres pacientes fallecieron durante su estancia en el hospital y tan sólo el 5% de los pacientes se pudieron incluir en las primeras categorías (0 y 1).



**Figura 35.** Distribución de frecuencias y porcentaje en los pacientes sometidos a trasplante según la escala Clavien Dindo.

En las tablas 28 y 29 describimos los resultados obtenidos tras el análisis histológico del órgano explantado.

Variable	Media (DE)	Percentil 25/50 <sup>a</sup> /75
Número de lesiones	1,68 (1,00)	1 1 <sup>a</sup> 2
Tamaño (cm)	3,02 (1,46)	2

		3 <sup>a</sup> 4
TBS	3,57 (1,49)	2,24 3,64 <sup>a</sup> 4,42

**Tabla 28.** Características anatomopatológicas de las lesiones tumorales en los órganos explantados.

DE: desviación estándar; a: percentil 50, mediana. TBS: tumor burden score.

		Frecuencia	Porcentaje
Invasión vascular	Positiva	3	8,33%
	Negativa	33	91,67%
Satelitosis	Positiva	3	8,33%
	Negativa	33	91,67%

**Tabla 29.** Invasión vascular y satelitosis en el hígado explantado.

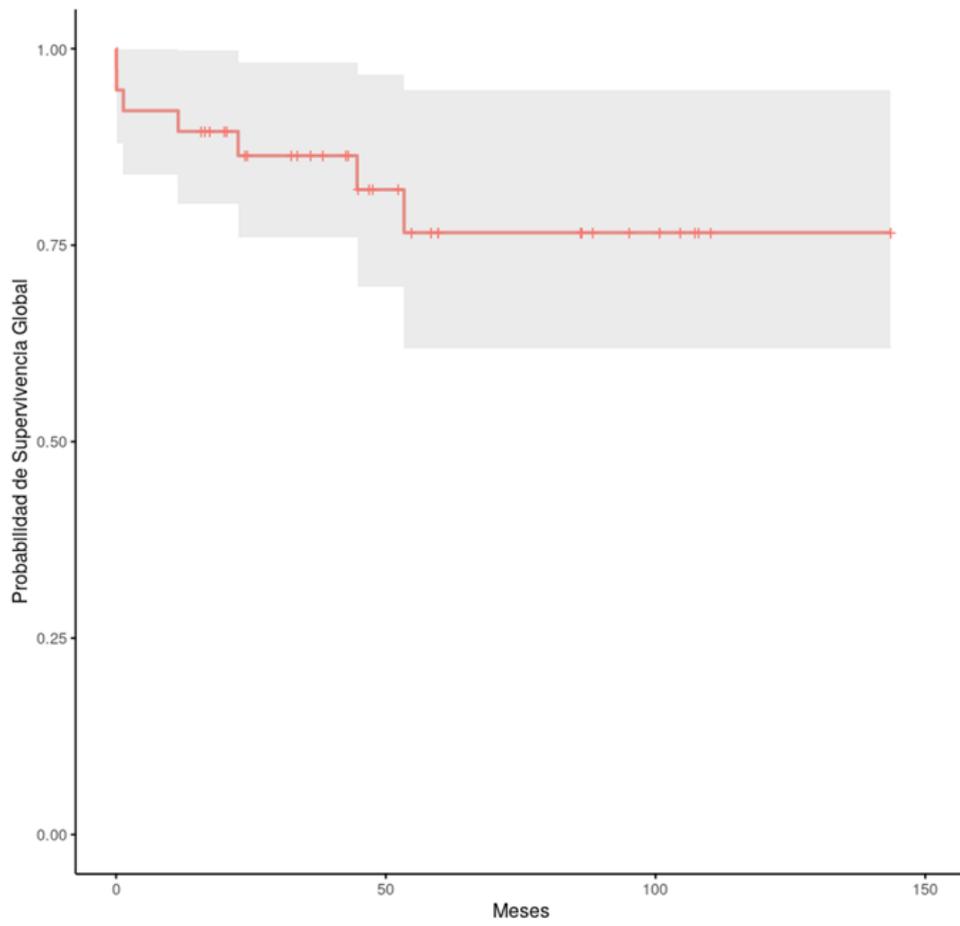
Los datos relativos al seguimiento postoperatorio de los pacientes trasplantados se recogen en la tabla 30.

Variable	Media ± DE	Rango	Porcentaje
Tiempo de seguimiento (meses)	52,3 ± 36,7	0-146	
Recidiva			6 (15,8%)
Mortalidad general			7 (18,4%)
Mortalidad por CHC			6 (15,8%)
Supervivencia global (meses)	51,4 ± 36,06		
ILE (meses)	49,4±37,2	0,07-146	

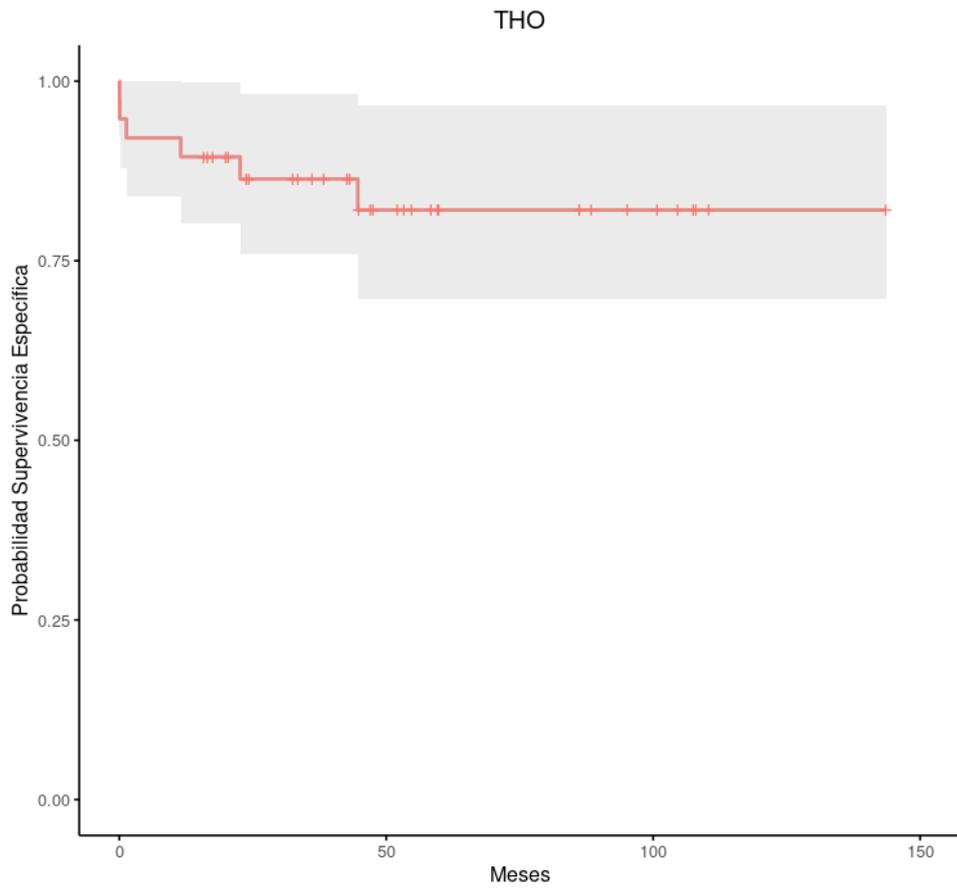
**Tabla 30.** Datos relacionados con el seguimiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

ILE: Intervalo libre de enfermedad

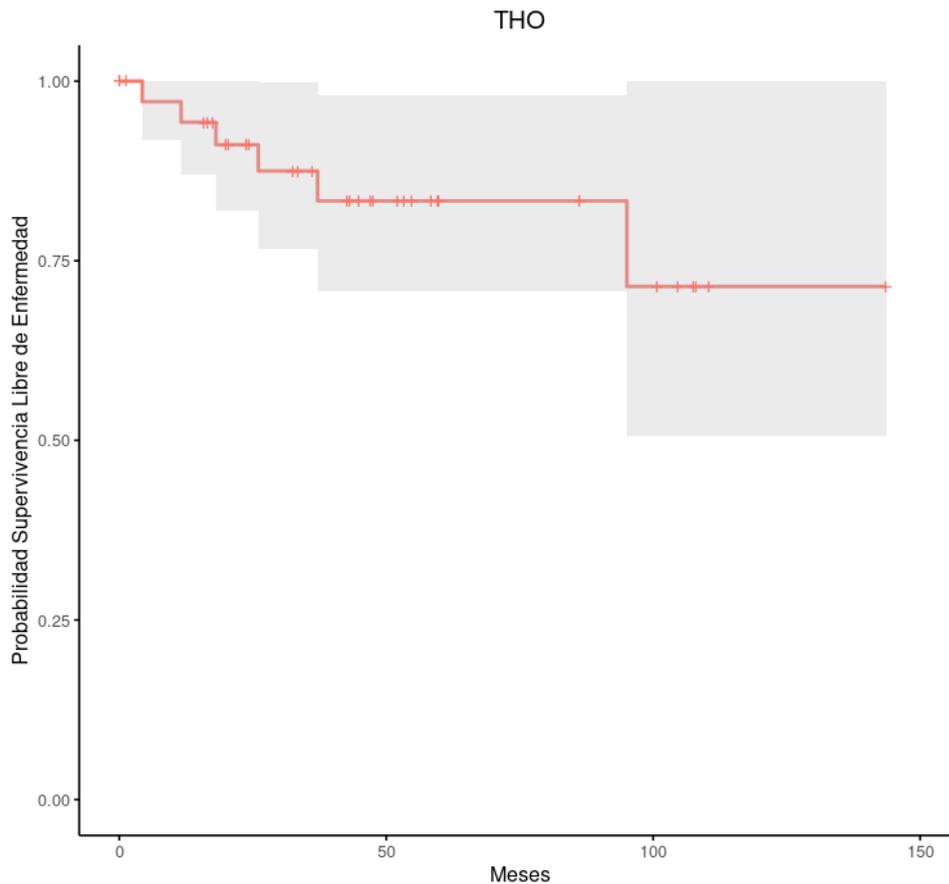
El seguimiento medio fue de 1567,84 días (DE 1099,96 y rango: 2 – 4380), lo que supone una media de 52,26 meses. Durante el seguimiento, seis pacientes (15,8%) presentaron recidiva de su proceso neoplásico. La mortalidad general fue del 18,4% con un total de 7 fallecidos, de los cuales 6 casos (15,8%) se asociaron de manera específica a mortalidad por CHC. La media del tiempo de supervivencia global fue de 51,4 meses. En la figura 36 se recoge la curva de Kaplan-Meier de supervivencia global. Como puede apreciarse, la probabilidad de supervivencia al final del periodo de seguimiento superó el percentil 50 (de hecho, se encuentra por encima del 75%), por lo que no se pudo calcular el valor de la mediana. En los pacientes trasplantados, la probabilidad de supervivencia al año alcanzó el 89,5%, a los dos años el 86,4% y a los tres años el 82,1%. En la figura 37 se observa la curva de supervivencia específica, relacionada con la mortalidad por CHC. En este caso la probabilidad de supervivencia durante el primer año fue del 89,5%, del 86,4% al segundo año y del 82,1% al tercer año. El valor medio del intervalo libre de enfermedad fue de 1480,9 días, es decir, cerca de 50 meses, y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue del 94,3%, 91,1% y 87,5% al primer, segundo y tercer año, respectivamente (Fig. 38). Tampoco en estos casos se pudo calcular el valor de la mediana.



**Figura 36.** Curva de supervivencia global en los pacientes sometidos a trasplante.



**Figura 37.** Curva de supervivencia específica en los pacientes sometidos a trasplante.



**Figura 38.** Curva de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes sometidos a trasplante.

### V.2.3. Análisis comparativo entre los pacientes sometidos a RH o THO

Los pacientes sometidos a resección hepática eran mayores que los trasplantados ( $64,4 \pm 8,8$  vs.  $59,2 \pm 6,7$  años,  $p=0,003$ ), mientras que no se observaron diferencias en la distribución por sexos (Tabla 31). En ambos casos el porcentaje de varones superó el 90%. Tampoco había diferencias en la prevalencia de diabetes mellitus ni en los valores del índice de Charlson. El número de linfocitos (RH:  $1,99 \pm 0,82$ ; THO:  $1,37 \pm 0,79 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p < 0,001$ ) y plaquetas (RH:  $176 \pm 57$ ; THO:  $103 \pm 58 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p < 0,001$ ) fue menor en los pacientes sometidos a trasplante. También las concentraciones de sodio

(RH:141,3±2,4; THO: 139,4±2,8 mEq/l; p: 0,01) y albúmina (RH:4,2±0,4; THO: 3,72±0,60 g/dl; p< 0,001), fueron menores en los pacientes con THO, mientras que las de bilirrubina (1,0±0,7 vs. 2,1±2,3 mg/dl; p: 0,007) y fosfatasa alcalina (104,8±50,9 vs. 141,6±63,9 UI/l; p: 0,005) fueron mayores. El resto de los datos del laboratorio fueron similares en ambos grupos de pacientes, incluyendo los niveles de AFT, en los que el aumento observado en los pacientes del grupo 1 no alcanzó significación estadística (p=0,1). También lo fue la relación entre el número de neutrófilos y linfocitos y entre el número de plaquetas y linfocitos (NLR y PLR). No se observaron diferencias en la etiología de la hepatopatía, siendo el origen alcohólico la causa más frecuente de la misma, tanto en los pacientes del grupo 1 (RH) como en los del grupo 2 (THO). Los valores obtenidos mediante la escala POSSUM fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, sí que se apreciaron diferencias significativas en la escala de riesgo anestésico (ASA), presentando los pacientes sometidos a RH un menor riesgo que los que fueron trasplantados (p <0,001).

En la valoración radiológica realizada antes de la intervención quirúrgica, el tamaño de las lesiones fue significativamente mayor en el grupo de resección hepática (RH: 3,86±2,35 cm; TOH: 2,70±0,96 cm; p=0,001), mientras que el número de las mismas fue menor en los primeros (1,07±0,26 vs. 1,58±0,83; p=0,001). Finalmente, al calcular la carga tumoral se observa que el valor medio del TBS es mayor en los pacientes del grupo 1 frente a los pacientes trasplantados (grupo 2) (4,04±2,30 vs. 3,22±0,94; p< 0,02) (Tabla 31).

	<b>Resección</b>	<b>Trasplante</b>	<b>p</b>
Edad	64,34 ± 8,76	59,21 ± 6,74	0,003
Sexo (varones)	53 (91,4%)	35 (92,1%)	NS
Diabetes	30 (31,3%)	9 (23,6%)	NS
Charlson	6,3± 2,1	6,3 ± 1,4	NS
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μl)	3,64± 1,48	3,37 ± 2,28	NS
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /μl)	1,99 ± 0,82	1,37 ± 0,79	0,001
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	175,81 ± 56,85	103 ± 58	0,001
NLR	1,74 ± 1,74	2,32 ± 1,83	NS
PLR	108,1 ± 94,8	83,3± 45	NS
Act. Protrombina (%)	84,79 ± 14,05	67,5 ± 14	NS
Sodio (mEq/l)	141,3 ±2,4	139,4 ± 2,8	0,01
ALT (UI/l)	50,7 ± 47,45	45,8 ± 29,1	NS
AST (UI/l)	46,7 ± 32,1	58,5 ± 45,3	NS
GGT (UI/l)	122,2 ± 122,3	116,9±109,2	NS
FA (UI/l)	106,8 ± 50,9	141,6 ± 63,9	0,005
Bilirrubina (mg/dl)	0,9 ± 0,7	2,1 ± 2,3	0,007
Albúmina (g/dl)	4,24 ± 0,36	3,72 ± 0,6	0,001
AFP (ng/ml)	142,2 ± 515,6	16,72 ± 55,2	NS
HTP	22 (39,3%)	28 (84,8%)	0,001
MELD	8,35 ± 2,64	11,58 ± 4,5	0,001
Child A/B/C (%)	88,5/9,6/1,9	52,6/44,7/2,6	0,001
BCLC 0/A/B (%)	10,3/89,6/0	10,5/86,8/2,6	NS
POSSUM fisiológico	15,2 ± 4,6	15,4 ± 2,9	NS
ASA 1-2/3-4 (%)	60,3/39,7	15,8/84,2	0,001
Tamaño (cm)	3,86 ± 2,35	2,70 ± 0,96	0,001
Número de lesiones	1,07 ± 0,26	1,58 ± 0,83	0,001
Carga tumoral (TBS)	4,04 ± 2,30	3,22 ± 0,94	0,02

**Tabla 31.** Diferencia entre algunas de las variables (Media ± DE o número y porcentaje) de los pacientes sometidos a RH o THO.

NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; ALT: Alanino aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: Gamma glutamil transeptidasa; FA Fosfatasa alcalina; AFT: alfa-fetoproteína; HTP: presencia de hipertensión portal; MELD: model for end-stage liver disease; Child A/B/C: Clasificación de Child-Pough en estadio A, B o C; BCLC 0/A/B: Clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer 0/A/B; ASA: escala de la American Society of Anesthesiologists, TBS: Tumor burden score;

En cuanto a los datos de evaluación y estadificación prequirúrgica, como cabría esperar, los pacientes sometidos a resección hepática presentaban una situación funcional más favorable que la de los que recibieron un trasplante. De hecho, la inmensa mayoría de los pacientes sometidos a RH (88,5%) presentaba una enfermedad bien compensada

según la clasificación de Child-Pugh (estadio A), mientras que este porcentaje sólo alcanzaba a algo más de la mitad (52,6%) de los pacientes trasplantados ( $p < 0,001$ ). También la puntuación de la escala MELD fue más favorable en los pacientes del grupo 1 (RH) frente a los pacientes que recibieron un trasplante ( $8,35 \pm 2,64$  vs.  $11,58 \pm 4,50$ ;  $p < 0,001$ ), al igual que sucedió con el porcentaje de pacientes que presentaban signos de hipertensión portal (39,3% vs. 84,8%;  $p = 0,001$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la valoración de los pacientes a través de la escala de Barcelona (BCLC).

La mortalidad general fue mayor en los pacientes tratados mediante resección comparada con la de los pacientes que recibieron un trasplante (39,7% frente a 18,4%, respectivamente;  $p = 0,03$ ), mientras que no se observaron diferencias en los porcentajes de mortalidad específica (24,1% frente a 15,8%, respectivamente,  $p = 0,46$ ).

En la tabla 32 se describen los datos relacionados con la mortalidad y la supervivencia global en el conjunto de los pacientes estudiados y por separado en los dos grupos de tratamiento, resección y trasplante hepático.

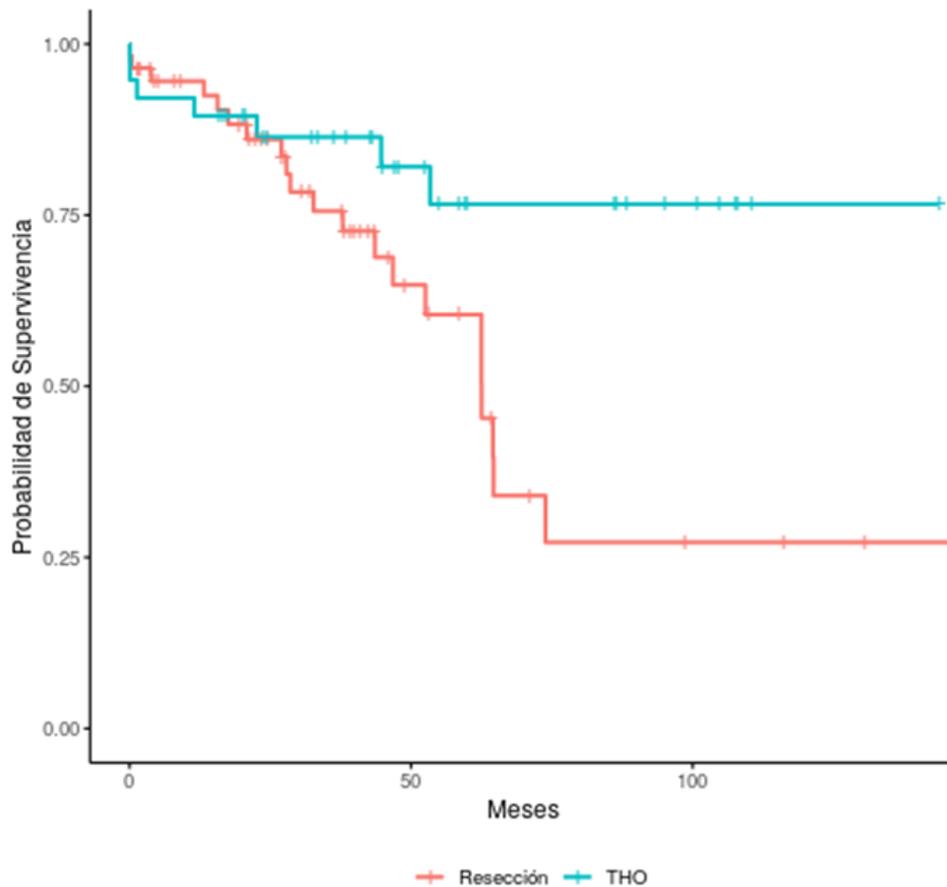
	<b>Global (n=96)</b>	<b>Resección (n=58)</b>	<b>Trasplante (n=38)</b>
Mortalidad general	31,3%	39,7%	18,4% <sup>d</sup>
SG (meses) <sup>a</sup> (IC 95%)	43,04 (0-193.05)	37,56 (0-193.5)	51,40 (0.07-143.61)
SG (meses) <sup>b</sup> (IC)	73,9 (62,5-ND)	62,5 (52,6-ND)	--
Supervivencia <sup>d</sup>			

1 año	92,4%	94,6%	89,5%
2 años	86,3%	86,1%	86,4%
3 años	80,4%	75,6%	82,1%

**Tabla 32.** Mortalidad y supervivencia global (SG) en el conjunto de los pacientes estudiados y en los pacientes sometidos a resección (RH) o trasplante hepático (THO).

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; a: Supervivencia global, media y DE; b: Supervivencia global, mediana e IC; c: Supervivencia global:  $p < 0,03$  (test de log-rank, RH frente a THO); d: Mortalidad general ( $p=0,03$ , Chi cuadrado RH frente a THO); ND: No disponible.

En la figura 39 se representan las curvas de supervivencia global en los pacientes sometidos a resección hepática y trasplante.



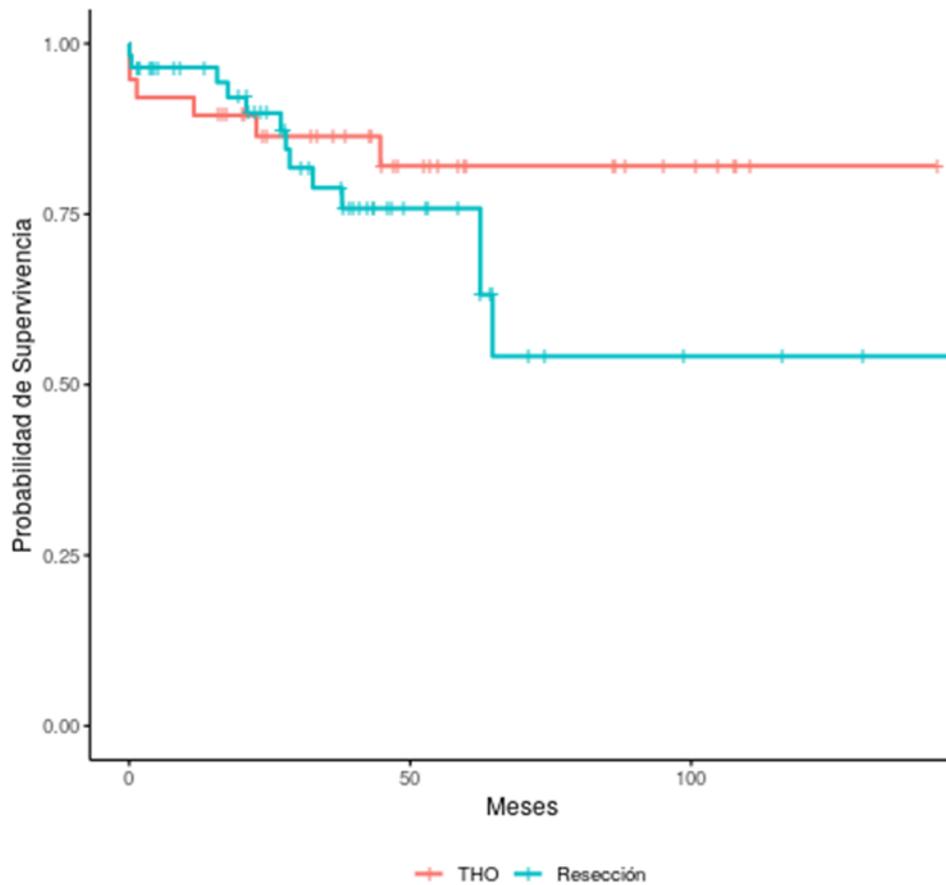
**Figura 39.** Curva de supervivencia global de los pacientes sometidos a resección y a trasplante (test de log-rank,  $p < 0,03$ ).

Como puede apreciarse, la mortalidad fue mayor ( $p=0,03$ ) y la supervivencia global menor en los pacientes tratados mediante resección hepática ( $p<0,03$ ). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en la mortalidad por CHC ( $p=0,32$ ) ni en las curvas de supervivencia específica entre ambos grupos, resección y trasplante ( $p=0,30$ ). (Tabla 33 y figura 40).

	<b>Global (n=96)</b>	<b>Resección (n=58)</b>	<b>Trasplante (n=38)</b>
Mortalidad por CHC	20,8%	24,1%	15,8%
Supervivencia <sup>a</sup>			
1 año	93,5%	96,5%	89,5%
2 años	88,4%	89,8%	86,4%
3 años	82,4%	78,9%	82,1%

**Tabla 33.** Mortalidad por carcinoma hepatocelular (CHC) y supervivencia específica en el conjunto de los pacientes estudiados y en los pacientes sometidos a resección o trasplante hepático.

a: Supervivencia específica ( $p=0,32$ , Chi cuadrado RH frente a THO); b:  $p:0,3$  (test de log-rank, RH frente a THO)



**Figura 40.** Curva de supervivencia específica de los pacientes sometidos a resección y a trasplante (test de log-rank,  $p=0,30$ ).

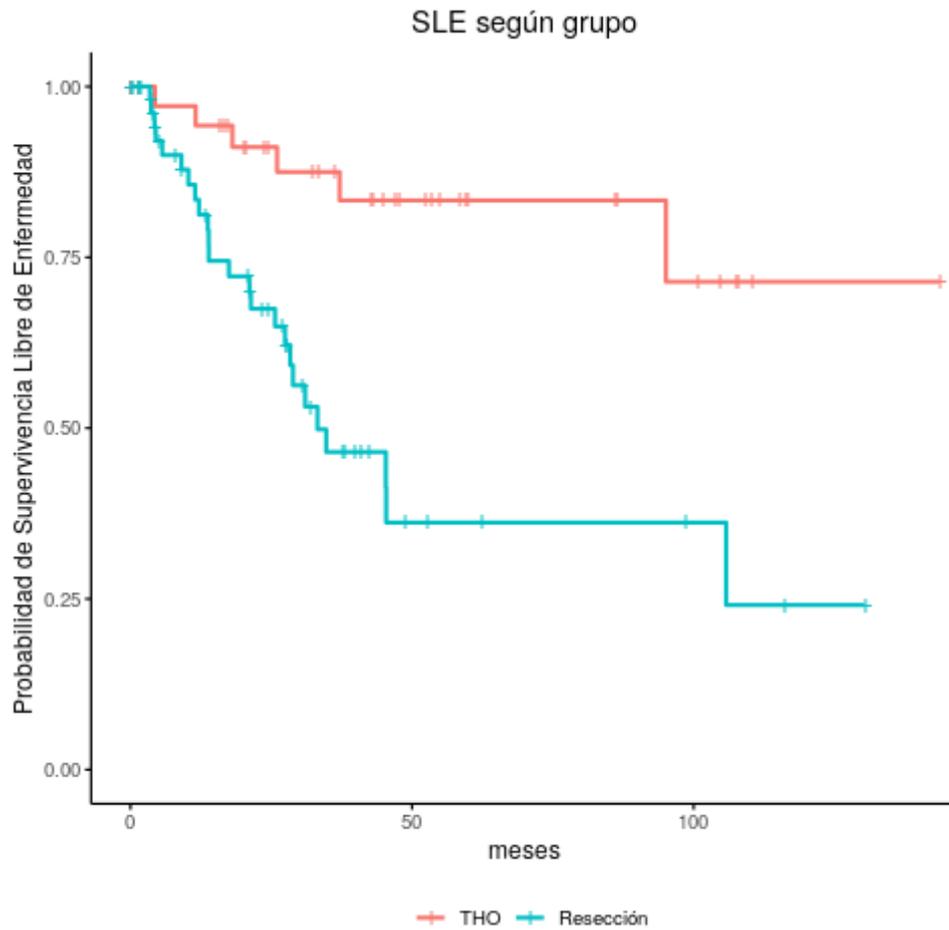
En la tabla 34 y en la figura 41 se recogen los resultados del porcentaje de recidiva y de la supervivencia libre de enfermedad del conjunto de los pacientes estudiados y de los sometidos a resección o trasplante hepático. Como puede apreciarse, el porcentaje de pacientes que presentó recidiva tumoral fue mayor entre los pacientes sometidos a resección hepática, mientras que el intervalo libre de enfermedad fue menor.

	<b>Global (n=96)</b>	<b>Resección (n=58)</b>	<b>Trasplante (n=38)</b>
Recidiva (%)	31 (32,3)	25 (43,1)	6 (15,8) <sup>b</sup>
ILE: Media $\pm$ DE (meses)	36,1 $\pm$ 33,9	27,4 $\pm$ 28,7	49,4 $\pm$ 37,2 <sup>c</sup>

ILE: Mediana (meses) (IC)	105,8 (4-ND)	33,2 (27,4-ND)	ND
Supervivencia <sup>a</sup>			
1 año	88,0%	83,4%	94,3%
2 años	77,5%	67,5%	91,1%
3 años	64,5%	46,5%	87,5%

**Tabla 34.** *Recidiva e intervalo libre de enfermedad (ILE) en el conjunto de los pacientes estudiados y en los pacientes sometidos a resección o trasplante hepático.*

a: Supervivencia libre de enfermedad ( $p < 0,001$ , test de log-rank, RH frente a THO), b:  $p = 0,005$  vs. pacientes con trasplante; c:  $p = 0,002$  vs. pacientes con trasplante. IC: Intervalo de confianza al 95%. ND: No disponible.



**Figura 41.** Curva de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a resección y a trasplante (test de log-rank,  $p < 0,001$ ).

Por tanto, a pesar de que los enfermos sometidos a resección hepática presentan una situación funcional más favorable (Child-Pugh, MELD, HPT) y un menor número de lesiones que la de los que recibieron un trasplante, la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad es menor que el de los pacientes sometidos a trasplante, mientras que la mortalidad general y el porcentaje de pacientes con recidiva es mayor.

V.3. Análisis comparativo de las variables relacionadas con el diagnóstico obtenidas mediante técnicas de imagen y las observadas tras el análisis histológico de las piezas quirúrgicas.

V.3.1. Grupo 1: RH

En las tablas siguientes se describen y comparan los resultados obtenidos en la valoración diagnóstica llevada a cabo mediante las distintas técnicas de imagen y los hallazgos histológicos de las piezas quirúrgicas obtenidas en los pacientes sometidos a resección (RH).

	Distribución	Nº nódulos	R	p	Tamaño (cm)	r	p
Ecografía	35 (60,3%)	1,17±0,39	0,064	0,782	3,55±3,02	0,890	<0,001
TAC	46 (79,3%)	1,09±0,28	0,506	0,014	3,96±2,58	0,864	<0,001
RMN	33 (56,9%)	1,03±0,17	0,421	0,032	3,41±1,82	0,794	<0,001
AP	58 (100%)	1,10±0,48			3,77±2,23		

**Tabla 35.** Características de las lesiones detectadas mediante las distintas técnicas de imagen y su correlación con los hallazgos histológicos (AP) en pacientes sometidos a resección hepática (Media±DE).

r: correlación de Pearson

Con las tres técnicas, pero especialmente con la TAC y la RMN, se observó una buena correlación entre los parámetros radiológicos y los histológicos (Tabla 35). En la tabla siguiente se comparan los valores medios de los resultados obtenidos con la técnica de imagen diagnóstica (habitualmente TAC o RMN) y los hallazgos histológicos.

Variable	Media ± DE		Rango		Percentil 25/50/75	
	Rx	AP	Rx	AP	Rx	AP
Nº de lesiones	1,07±0,26	1,10±0,48	1-2	1-4		1
Tamaño (cm)	3,86±2,35	3,77±2,23	1,3-17	1-15	2,52 3,35 <sup>a</sup> 4,77	2,50 3,30 <sup>a</sup> 4,70
TBS	4,04±2,30	3,98±2,19	1,64-17,03	1,41-15,03	2,72 3,75 <sup>a</sup> 4,89	2,69 3,64 <sup>a</sup> 4,81

**Tabla 36.** Características de las lesiones detectadas mediante las técnicas de imagen (Rx) y el estudio histológico (AP) en pacientes sometidos a RH.

a: Mediana; TBS: Tumor burden score.

Como puede apreciarse, los resultados de las técnicas de imagen fueron muy similares a los obtenidos tras el análisis histológico de la pieza quirúrgica, y no se observaron diferencias significativas.

### V.3.2. Grupo 2: THO

En las tablas siguientes se describen y comparan los resultados de la valoración diagnóstica mediante técnicas de imagen y el estudio histológico en el hígado explantado.

	Distribución	Nº nódulos	R	p	Tamaño (cm)	r	p
Ecografía	22 (57,9%)	1,18±0,50	0,064	0,782	2,84±1,12	0,213	0,411

TAC	22 (57,9%)	1,52±0,85	0,506	0,014	2,77±0,66	0,520	0,016
RMN	26 (68,4%)	1,85±1,99	0,421	0,032	2,64±0,98	0,520	0,016
AP	38 (100%)	1,68±1,00			3,02±1,46		

**Tabla 37.** Características de las lesiones detectadas mediante las distintas técnicas de imagen y su correlación con los hallazgos histológicos (AP) en pacientes sometidos a THO (Media±DE).

r: correlación de Pearson

Al igual que sucedía con la RH, las tres técnicas radiológicas mostraron una buena correlación con los resultados histológicos.

En la tabla siguiente se comparan los valores medios de las mediciones realizadas con la técnica de imagen diagnóstica (habitualmente TAC o RMN) y los hallazgos histológicos. Al igual que sucedía con los pacientes del grupo 1, tampoco en esta ocasión se apreciaron diferencias significativas.

Variable	Media ± DE		Rango		Percentil 25/50/75	
	Rx	AP	Rx	AP	Rx	AP
Nº de lesiones	1,58±0,83	1,68±1,00	1-4	1-4	1 1 <sup>a</sup> 2	1 1 <sup>a</sup> 2
Tamaño (cm)	2,70±0,96	3,02±1,46	1,3-4,7	1-7	2 2,5 <sup>a</sup> 3	2 3 <sup>a</sup> 4
TBS	3,22±0,94	3,57±1,49	1,80-5,95	1,41-7,07	2,60 3,16 <sup>a</sup> 3,66	2,24 3,64 <sup>a</sup> 4,42

**Tabla 38.** Características de las lesiones detectadas mediante las técnicas de imagen y los hallazgos histológicos en el explante hepático.

TBS: Tumor burden score.

## V.4. Análisis los factores de riesgo asociados a la mortalidad general y específica y en la recidiva

En este apartado se examinan los factores de riesgo que influyen sobre la mortalidad general, específica y la presencia de recidiva, analizando globalmente a todos los pacientes estudiados y, en su caso, diferenciando entre los pacientes sometidos a RH (grupo 1) o THO (grupo 2).

### V.4.1. Mortalidad general

#### V.4.1.1. Pacientes estudiados (población global)

Ya hemos comentado que se contabilizaron 30 exitus, con una mediana de supervivencia de 73,9 meses. La supervivencia global a 1, 2 y 3 años fue de 92,4%, 86,3% y 80,4% respectivamente (Figura 18).

En las páginas siguientes se resumen las variables presumiblemente asociadas a la mortalidad general que se incluyeron en el modelo de regresión de Cox -univariante y multivariante- y se destacan aquellas que muestran un valor estadísticamente significativo.

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Resección	2,67 (1,13-6,33)	<u>0,025</u>
Edad	1,02 (0,97-1,07)	0,510
> 65 años	1,31 (0,62-2,78)	0,480
Sexo Varón	0,59 (0,22-1,56)	0,287
DM	1,75 (0,81-3,77)	0,152
Charlson >7	0,81 (0,28-2,37)	0,706
NLR	1,18 (1,01-1,37)	<u>0,039</u>
PLR	1 (1-1.01)	<u>0,032</u>

ASA 3	1,08 (0,50-2,36)	0,843
ASA 4	1,17 (0,26-5,37)	0,838
POSSUM	0,99 (0,91-1,1)	0,977
>15	1,28 (0,61-2,68)	0,521
HPT	0,44 (0,20-0,94)	<u>0,034</u>
Número de lesiones	0,27 (0,07-0,99)	<u>0,048</u>
Tamaño medio (cm)	1,05 (0,89-1,24)	0,548
TBS radiológico (cm)	1,01 (0,82-1,24)	0,960
Invasión radiológica	1,03 (0,14-7,68)	0,980
Child B/C	0,73 (0,31-1,72)	0,469
MELD	0,91 (0,80-1,02)	0,102
>10	0,50 (0,25-1,40)	0,139
AFP	1,00 (1-1,00)	<u>0,005</u>
>15 ng/ml	2,11 (0,98-4,56)	0,057
BCLC	1,18 (0,35-3,91)	0,791
Criterios Milán	0,80 (0,19-3,40)	0,767

**Tabla 39.** Análisis univariante de los posibles factores de riesgo asociados a la mortalidad general en el conjunto de pacientes (población global).

DM: Diabetes mellitus; NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; HPT: Hipertensión portal. AFP: Alfa fetoproteína; BCLC: Clasificación de Barcelona.

En el análisis univariante se observa que en los pacientes sometidos a resección hepática se duplica el riesgo de mortalidad (HR: 2,67; p=0,025) cuando se compara con los tratados mediante trasplante hepático. La elevación de la AFT y la relación entre el número de neutrófilos o plaquetas con el de linfocitos (NLR y PLR, respectivamente) también se asocian con un peor pronóstico, aunque con una HR marginal que probablemente no tenga trascendencia clínica. Por el contrario, hay otros dos factores que parecen mejorar el pronóstico de estos pacientes: la presencia de HPT y el número

de lesiones, lo que probablemente guarda relación con la mayor supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante.

No se observó relación entre estadio de la clasificación BCLC y el riesgo de mortalidad. Del mismo modo, tampoco se apreció una relación entre el hecho de cumplir o no los criterios de Milán y la supervivencia general. Cuando el análisis se restringe a pacientes en estadio 0 de la BCLC, no se objetiva asociación entre el grupo tratado con RH o TOH y la mortalidad global (Test de Fisher,  $p=1$ ). Sin embargo, cuando el análisis se lleva a cabo en los pacientes en estadio A de la BCLC, se observa que el trasplante hepático influye favorablemente sobre la supervivencia frente a la resección (Chi cuadrado,  $p=0.032$ ).

Tampoco las características de los hallazgos histológicos parecen influir en la supervivencia global de los pacientes, al menos cuando se consideran de forma conjunta -grupos 1 y 2- (Tabla 40).

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Número de lesiones	0,68 (0,31-1,45)	0,313
Tamaño medio (cm)	1,12 (0,96-1,30)	0,156
Tamaño >5 cm	2,21 (0,92-5,32)	0,0753
TBS	1,11 (0,94-1,3)	0,218
Márgenes afectos <sup>a</sup>	1,61 (0,48-5,37)	0,435
Satelitosis	0,37 (0,05-2,72)	0,327
Invasión vascular	1,88 (0,67-5,26)	0,232

**Tabla 40.** Factores histológicos relacionados con el tumor y la mortalidad general. Análisis univariante.

a: Pacientes sometidos a RH. TBS: tumor burden score

Tras realizar el análisis multivariante, tan solo la resección hepática y la relación entre el número de neutrófilos y linfocitos se mantienen como variables significativas. Los

niveles de AFP prequirúrgica mantienen su significación, aunque en un grado que no parece indicar que tenga una influencia relevante en la supervivencia.

El resto de las variables que eran significativas en la estimación cruda del riesgo de mortalidad, como la HTP o el número de lesiones, pierden su significación en el análisis multivariable. Los resultados se exponen en la siguiente tabla.

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Resección hepática	3,07 (1,16-8,11)	<u>0,024</u>
NLR	1,20 (1,03-1,41)	<u>0,021</u>
AFP	1,001 (1,00-1,002)	<u>0,016</u>

**Tabla 41.** Análisis multivariante de los factores que influyen sobre la mortalidad general en el conjunto de los pacientes estudiados.

TBS: Tumor burden score; NLR: Relación entre el número de neutrófilos y linfocitos; AFP: Concentraciones séricas de alfa fetoproteína.

Por tanto, el tratamiento quirúrgico mediante resección hepática con intención curativa se asocia de manera independiente a la supervivencia de estos pacientes. De hecho, según nuestros datos, la RH triplica la probabilidad de fallecer de los pacientes con CHC sometidos a tratamiento quirúrgico en comparación con los tratados mediante THO.

#### V.4.1.2. Grupo 1: Resección Hepática

En las páginas previas comentamos que durante el seguimiento se produjeron 23 exitus entre los pacientes sometidos a resección, siendo la mediana de supervivencia de 62,5 meses. También hemos comentado ya que la probabilidad de supervivencia al año es de 91,2%, a los dos años de 82,8% y a los 3 años de 74,9 % (Figura 28).

En la siguiente tabla se incluyen las variables analizadas con sus respectivos *Hazard Ratios* (HR) e intervalos de confianza.

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Edad > 65 años	1,09 (0,47-2,52)	0,84
Sexo Varón	0,75 (0,25-2,24)	0,608
ASA 2	1,49 (0,65-3,45)	0,347
POSSUM >15	1,6 (0,67-3,86)	0,293
TBS		
3-5	1,54 (0,20-11,93)	0,677
>5	2,136 (0,253-18,05)	0,486
Child B/C	2,39 (0,869-6,586)	0,091
MELD >10	0,637 (0,183-2,22)	0,479
AFP >15 ng/ml	1,92 (0,814-4,52)	0,137

**Tabla 42.** Análisis univariante de los posibles factores de riesgo asociados a la mortalidad general en los pacientes sometidos a resección hepática

TBS: Tumor burden score; AFP: Alfa fetoproteína.

En el análisis univariante no se observan variables que influyan significativamente sobre la mortalidad.

Sin embargo, tras el análisis multivariante se observa que aquellos pacientes que presentan peor función hepática (Child B y C) y puntuación de POSSUM mayor de 15, presentan un peor pronóstico (HR 9,97 y 4,51, respectivamente).

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
POSSUM >15	4,51 (1,60-12,71)	<u>0,004</u>
Child B/C	9,97 (2,24-43,54)	<u>0,002</u>

**Tabla 43.** Análisis multivariante de los factores que influyen sobre la mortalidad general en los pacientes sometidos a resección hepática.

### V.4.1.3. Grupo 2: Trasplante hepático

Durante el seguimiento de los pacientes trasplantados se contabilizaron 7 fallecimientos y una pérdida, siendo la media de tiempo de supervivencia de 51,40 meses.

Al igual que en los casos anteriores, en las páginas previas se representan las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global, en este caso de los pacientes sometidos a trasplante. La probabilidad de supervivencia al año fue de 89,5%, a los dos años de 86,4% y a los 3 años de 82,1% (Figura 36).

Como puede apreciarse en la tabla 43, no se encontró ninguna variable asociada significativamente a la mortalidad general en este grupo de pacientes (THO).

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Sexo Varón	0,56 (0,07-4,67)	0,593
POSSUM >15	0,61 (0,12-3,13)	0,55
TBS radiológico >3	0,53 (0,06-4,59)	0,566
Child B/C	0,64 (0,14-2,91)	0,565
MELD >10	0,98 (0,22-4,41)	0,982
AFP >15 ng/ml	1,62 (0,19-13,50)	0,655

**Tabla 44.** Análisis univariante de los posibles factores de riesgo asociados a la mortalidad general en los pacientes sometidos a trasplante hepático

TBS: Tumor burden score; AFP: Alfa fetoproteína.

En el análisis multivariante tampoco se constatan variables que alcancen un valor estadísticamente significativo (Tabla 45).

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Sexo Varón	0,45 (0,04 – 5,70)	0,537

POSSUM >15	0,62 (0,09 – 4,21)	0,624
TBS radiológico	0,30 (0,03 – 3,54)	0,338
Child B/C	0,37 (0,04 – 3,59)	0,395
MELD >10	1,329 (0,143 – 12,377)	0,802

**Tabla 45.** Análisis multivariante de los factores que pueden influir sobre la mortalidad general en los pacientes sometidos a trasplante hepático.

TBS: Tumor burden score.

## V.4.2. Mortalidad por carcinoma hepatocelular (CHC)

### V.4.2.1. Pacientes estudiados (población global)

Ya hemos comentado que se contabilizaron 20 exitus relacionados específicamente con la etiología tumoral. Al final del seguimiento la probabilidad de supervivencia es de 67,2%.

La probabilidad de supervivencia al año es de 93,5 %, a los dos años de 88,4% y a los 3 años de 82,4 %. A diferencia de lo que sucedía con la mortalidad general, no se observaron diferencias significativas entre la mortalidad por CHC de los pacientes sometidos a resección o trasplante hepático ( $p=0,32$ ).

En el análisis univariante se aprecia que la presencia de diabetes mellitus es un factor de riesgo, empeorando la supervivencia de los pacientes que la padecen, al incrementar el riesgo de mortalidad por neoplasia.

Al igual que sucedía con la supervivencia global, la existencia de HTP se comporta como un factor protector. La AFP, a pesar de asociarse significativamente, no parece que pueda influir al menos desde un punto de vista clínico, sobre la mortalidad específica.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables analizadas, tal y como se observa en la siguiente tabla.

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Resección	1,75 (0,66-4,62)	0,260
Edad	1,01 (0,96-1,07)	0,735
Sexo varón	1,02 (0,24-4,42)	0,979
DM	2,72 (1,10-6,71)	<u>0,031</u>
Charlson >7	0,90 (0,36-3,14)	0,971
NLR	1,12 (0,93-1,36)	0,226
PLR	1 (0,97-1,01)	0,779
ASA 3	1,170 (0,45-3,08)	0,750
ASA 4	1,68 (0,34-8,23)	0,520
POSSUM	0,94 (0,83-1,08)	0,382
>15	1,37 (0,56-3,38)	0,493
HPT	0,27 (0,10-0,71)	<u>0,008</u>
Child B/C	0,86 (0,31-2,40)	0,775
MELD	0,93 (0,81-1,07)	0,301
>10	0,70 (0,25-1,96)	0,501
AFP (ng/ml)	1 (1-1)	<u>0,025</u>

**Tabla 46.** Análisis univariante de los factores que pueden influir sobre la mortalidad específica en los pacientes del grupo 1 y 2.

DM: Diabetes mellitus; Charlson: Índice de Charlson; NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; HPT: Hipertensión portal. AFP: Concentración sérica de alfa fetoproteína.

Tampoco las características de los hallazgos histológicos parecen influir en la supervivencia específica de los pacientes, al menos cuando se consideran de forma

conjunta -grupos 1 y 2- (Tabla 47), salvo en el caso de los pacientes con lesiones mayores de 5 cm, en los que casi se triplica el riesgo.

	HR (IC 95%)	Valor p
Número de lesiones	0,834 (0,40-1,75)	0,631
Tamaño medio (cm)	1,14 (0,98-1,33)	0,0911
Tamaño > 5 cm	2,74 (1,02-7,36)	<u>0,046</u>
TBS	1,14 (0,97-1,34)	0,118
Márgenes afectos <sup>a</sup>	2,64 (0,76-9,11)	0,126
Satelitosis	0,53 (0,07-3,98)	0,537
Invasión vascular	1,74 (0,55-5,47)	0,342

**Tabla 47.** Factores histológicos relacionados con el tumor y la mortalidad específica en el conjunto de los pacientes (resección+trasplante). Análisis univariante.

a: pacientes sometidos a RH

Tras el análisis multivariante, únicamente la presencia de HTP se mantiene como variable significativa con una Hazard ratio de 0,27 (IC 95% 0,10-0,7) y un valor de significación de 0,008. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables analizadas.

Tampoco se observaron diferencias significativas cuando se analizaron por separado a ambos grupos de pacientes (RH o THO).

### V.4.3. Recidiva y supervivencia libre de enfermedad

#### V.4.3.1. Pacientes estudiados (población global)

Durante el seguimiento de los pacientes del grupo 1 y 2, se contabilizaron 31 recidivas, siendo la media de tiempo libre de enfermedad de 1083,54 días, alrededor de 36 meses.

Como se ha señalado en páginas previas, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad al año es de 88%, a los dos años de 77,5% y a los 3 años de 64,5% (Figura 20).

En la siguiente tabla se recogen las variables incluidas en el análisis univariante y se destacan aquellas con un valor estadísticamente significativo:

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Resección	4,38 (1,79-10,8)	<u>0,001</u>
Edad	1,01 (0,964-1,06)	0,672
Sexo varón	0,803 (0,28-2,31)	0,684
DM	3,02 (1,47-6,2)	<u>0,003</u>
Charlson >7	1,05 (0,35-3,12)	0,935
NLR	1,07 (0,913-1,25)	0,412
PLR	1 (0,995-1)	0,833
ASA 3	0,599 (0,287-1,253)	0,174
ASA 4	0,511 (0,117-2,30)	0,372
POSSUM	0,957 (0,859-1,07)	0,424
>15	1,08 (0,53-2,20)	0,839
HTP	0,604 (0,289-1,26)	0,179
Número de lesiones	0.601 (0.285-1.27)	0.180
Tamaño (cm)	1.2 (1.07-1.35)	<u>0.002</u>
TBS radiológico (cm)	1.19 (1.05-1.35)	<u>0.006</u>
Invasión vascular	0.7 (0.0951-5.15)	0.726
Child B/C	0,55 (0,223-1,36)	0,196
MELD	0,967 (0,878-1,06)	0,486
>10	0,64 (0,28-1,45)	0,281

AFP (ng/ml)	1,003 (1,001-1,004)	<u>&lt;0,001</u>
BCLC A-B	1,03 (0,359-2,97)	0,954
Criterios Milán	0,546 (0,165-1,81)	0,323
Criterios USCF	0,394 (0,0928-1,67)	0,206

**Tabla 48.** Análisis univariante de los factores que influyen sobre la recidiva en los pacientes sometidos a resección o trasplante.

DM: Diabetes mellitus; Charlson: Índice de Charlson; NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; HPT: Hipertensión portal. AFP: Concentración sérica de alfa fetoproteína; BCLC: Clasificación de Barcelona; Criterios USCF: Criterios de la Universidad de California-San Francisco.

Por tanto, en el análisis univariante se han observado diferencias estadísticamente significativas en algunas variables que incrementan el riesgo de recidiva, y que comentamos a continuación:

- La resección hepática con intención curativa cuadruplica el riesgo de recidiva de los pacientes sometidos a trasplante hepático (HR: 4,38; P<0,001).
- La presencia de DM triplica el riesgo de recidiva (HR=3,02).
- El tamaño tumoral se relaciona proporcionalmente con este riesgo.
- La carga tumoral, estimada preoperatoriamente empleando el TBS, también incrementa el riesgo de recidiva. Como se aprecia en la tabla 49, este incremento es equiparable al que se obtiene cuando se emplea el TBS AP, es decir, la estimación de la carga tumoral a través del estudio histológico del espécimen quirúrgico.
- Si bien la AFP muestra diferencias estadísticamente significativas no parece que, dada su magnitud, implique un incremento del riesgo clínicamente significativo.

En la tabla 49 se recogen los resultados del análisis univariante de los datos histológicos sobre el riesgo de recidiva. Como puede apreciarse, la existencia de márgenes afectos en la pieza de resección triplica el riesgo de recidiva en los pacientes sometidos a RH. También la presencia de lesiones mayores de 5 cm aumenta de forma significativa el riesgo de recidiva (HR: 2,58; p: 0,032).

	HR (IC 95%)	Valor p
Número de lesiones	0,961 (0,594-1,56)	0,872
Tamaño medio (cm)	1,2 (1,05-1,38)	<u>0,007</u>
Tamaño > 5 cm	2,58 (1,09-6,14)	<u>0,032</u>
TBS	1,2 (1,03-1,38)	<u>0,016</u>
Márgenes afectos <sup>a</sup>	3,69 (1,27-10,7)	<u>0,017</u>
Satelitosis	1,12 (0,338-3,73)	0,851
Invasión vascular	1,3 (0,486-3,49)	0,599

**Tabla 49.** Factores histológicos relacionados con el tumor y riesgo de recidiva tumoral en los pacientes sometidos a resección hepática y trasplante. Análisis univariante.

a: pacientes sometidos a resección hepática; TBS: Tumor burden score.

No se ha observado en nuestro estudio que exista una relación estadísticamente significativa entre los diferentes estadios de la clasificación de Barcelona (BCLC) y la recidiva tumoral ni tampoco parece influir en el riesgo de recidiva el cumplir o no los criterios de Milán o de la UCSF, aunque ya hemos comentado que en este caso el reducido número de pacientes que no cumplían los criterios hace poco relevante esta consideración.

Cuando el análisis se restringe a pacientes en estadio 0 de la BCLC, no se objetiva relación entre el grupo de tratamiento (RH/THO) con la recidiva (Test de Fisher,  $p=0,076$ ). Sin embargo, en los pacientes que se encontraban en este estadio (BCLC-0) el tratamiento mediante THO influyó de forma favorable sobre el intervalo libre de enfermedad ( $t$  de Student,  $p: 0,019$ ). Cuando el análisis se realiza únicamente en los pacientes en estadio A de la BCLC, se observa que de nuevo el TOH con intención curativa influye favorablemente tanto sobre la probabilidad de recidiva (Chi cuadrado,  $p=0,03$ ) como sobre el intervalo libre de enfermedad ( $t$  de Student,  $p=0,006$ ).

Tras el análisis multivariante se mantienen la significación estadística para las variables que se representan en la siguiente tabla.

Variable	HR (IC 95%)	Valor p
Resección hepática	3,81 (1,10-13,16)	<u>0,035</u>
DM	2,53 (1,09-5,88)	<u>0,031</u>
AFP (ng/ml)	1,00 (1,00-1,01)	<u>0,002</u>
TBS AP	1,24 (1,06-1,44)	<u>0,007</u>

**Tabla 50.** Análisis multivariante de factores de riesgo de recidiva en la población global.

DM: Diabetes mellitus; AFP: Concentración sérica de alfa fetoproteína; TBS AP: Tumor burden score histológico.

Por tanto, la resección hepática, la presencia de diabetes mellitus, la carga tumoral determinada tras el estudio histológico y, en menor medida las concentraciones de AFP con el riesgo de recidiva tumoral.

Al igual que sucedía en el caso de la supervivencia específica, no se observaron diferencias significativas en el análisis univariante ni multivariante cuando se consideraron ambos grupos de pacientes por separado – resección o trasplante-, salvo en lo referente a la invasión de los márgenes quirúrgicos en la pieza de resección.

Finalmente, con objeto de determinar si existía alguna relación entre la carga tumoral (TBS) y la supervivencia libre de enfermedad se calcularon los coeficientes de correlación entre ambas variables. Como puede apreciarse en la tabla 51, existe una relación estadísticamente significativa e inversamente proporcional entre la carga tumoral, tanto prequirúrgica como postquirúrgica, y el intervalo libre de enfermedad.

Variabes	Coficiente correlación	Valor p
ILE – TBS AP	-0,386	<u>&lt;0,001</u>

ILE – TBS Rx	-0,298	<u>0,003</u>
--------------	--------	--------------

**Tabla 51.** Correlación entre el intervalo libre de enfermedad (ILE) y carga tumoral determinada mediante técnicas de imagen (TBS Rx) y estudio histológico (TBS AP).

Al estratificar a los pacientes según el tamaño tumoral observado en las piezas quirúrgicas (mayor o menor de 5 cm), se encontró una asociación positiva entre las lesiones menores de 5 cm y el intervalo libre de enfermedad (ILE), mientras que la relación fue negativa cuando las lesiones eran mayores de 5 cm ( $p=0,005$ ).

Finalmente, en la tabla 52 se exponen los resultados del análisis de correlación (r de Pearson,  $r_o$  de Spearman) entre el número de neutrófilos y linfocitos (NLR) y el número de plaquetas y linfocitos (PLR) con la carga tumoral (TBS) se calcularon los coeficientes de correlación, que se recogen en la tabla siguiente (tabla 52).

Variables	Coefficiente correlación	Valor p
NLR – TBS AP	0,090	0,398
NLR – TBS radiológico	0,008	0,939
PLR – TBS AP	0,178	0,094
PLR – TBS radiológico	0,203	<u>0,049</u>

**Tabla 52.** Correlación entre la proporción de neutrófilos y linfocitos (NLR) y plaquetas y linfocitos (PLR) y la carga tumoral (TBS).

Como puede apreciarse, se observó que existe una relación estadísticamente significativa entre el PLR y la carga tumoral calculada a través de las técnicas de imagen durante el estadiaje prequirúrgico.

## V.5. Valoración de la capacidad discriminativa. Curvas ROC.

Como se señaló en el apartado de Material y Métodos, se construyeron las curvas ROC y se calculó su área bajo la curva (AUC) como método de evaluación del modelo de regresión logística no condicional. El valor de la curva ROC y su AUC es el de objetivar un aspecto concreto de la validez de una prueba diagnóstica, la discriminación, que evalúa el grado en el que el modelo distingue entre sujetos en los que ocurre el evento y los que no.

A continuación, en las figuras 33-56 aparecen representadas las curvas ROC y sus respectivas AUC junto con los intervalos de confianza para cada modelo

En las páginas siguientes se recogen los datos relacionados con las variables que podrían tener validez para discriminar la mortalidad global y específica, o la probabilidad de recidiva en los pacientes con CHC que hemos evaluado. En las tablas 53, 54 y 55 se muestra el punto de corte, la sensibilidad, especificidad, así como el área bajo la curva ROC y el intervalo de confianza al 95% para cada modelo. Además, en las figuras 42,43 y 44 aparecen representadas las curvas ROC y sus respectivas AUC.

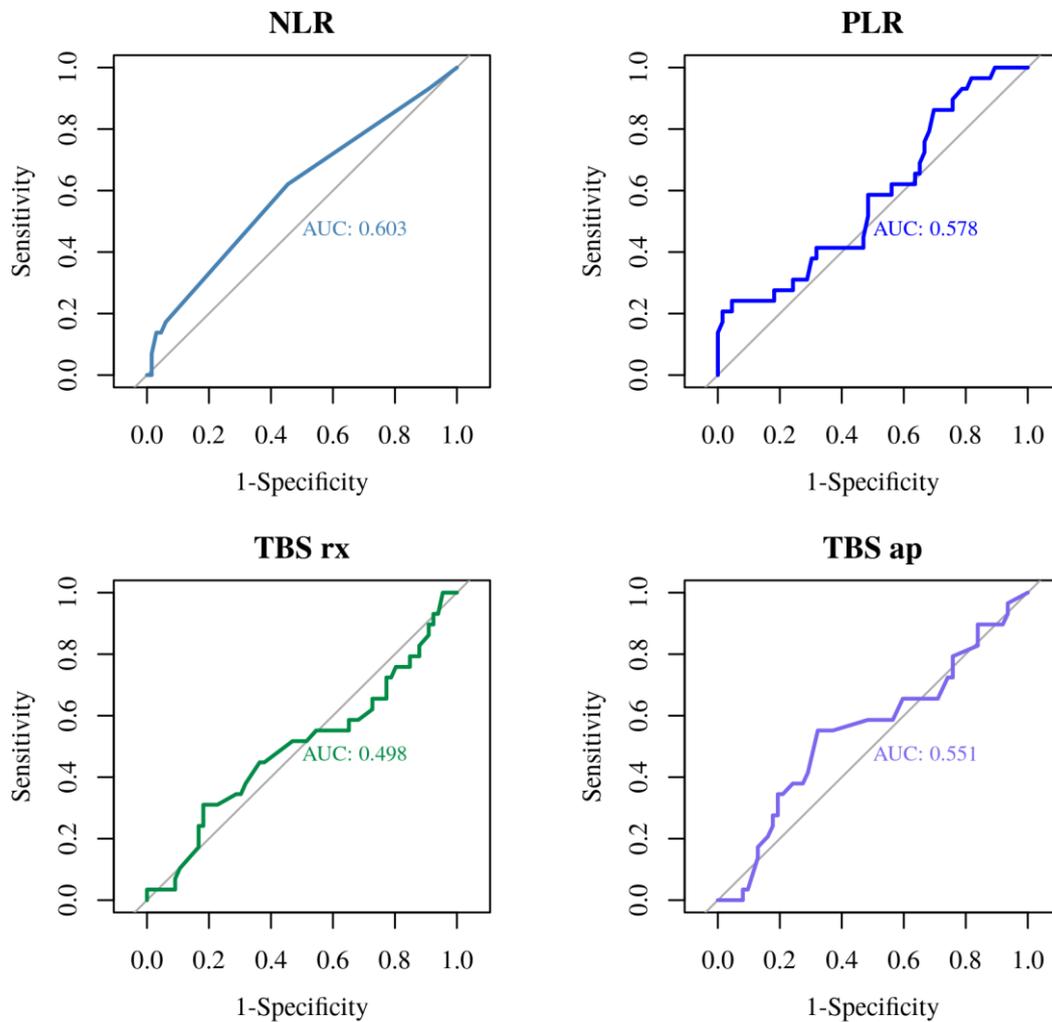
### V.5.1.1. Mortalidad general

En la tabla siguiente se muestra el punto de corte, la sensibilidad, especificidad, así como el área bajo la curva ROC y el intervalo de confianza al 95% para predecir la mortalidad global. Ninguna de las variables resultó significativa a la hora de discriminar la mortalidad global.

	Punto de corte	S	E	AUC	Valor p
NLR	2	62,07	54,55	0,603 (0,48-0,725)	0,096
PLR	189	24,14	95,45	0,578 (0,451-0,704)	0,232
TBS radiológico	4,41	34,48	77,27	0,502 (0,368-0,636)	0,977
TBS AP	4,12	55,17	67,74	0,551 (0,419-0,683)	0,438

**Tabla 53.** *Mortalidad general.*

S: Sensibilidad; E: Especificidad, AUC: Área bajo la curva, NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; TBS radiológico: Tumor burden score radiológico; TBS AP: Tumor burden score histológico.



**Figura 42.** Mortalidad general. Curvas ROC y área bajo la curva (AUC).

S: Sensibilidad; E: Especificidad, AUC: Área bajo la curva, NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; TBS rx: Tumor burden score radiológico; TBS AP: Tumor burden score histológico.

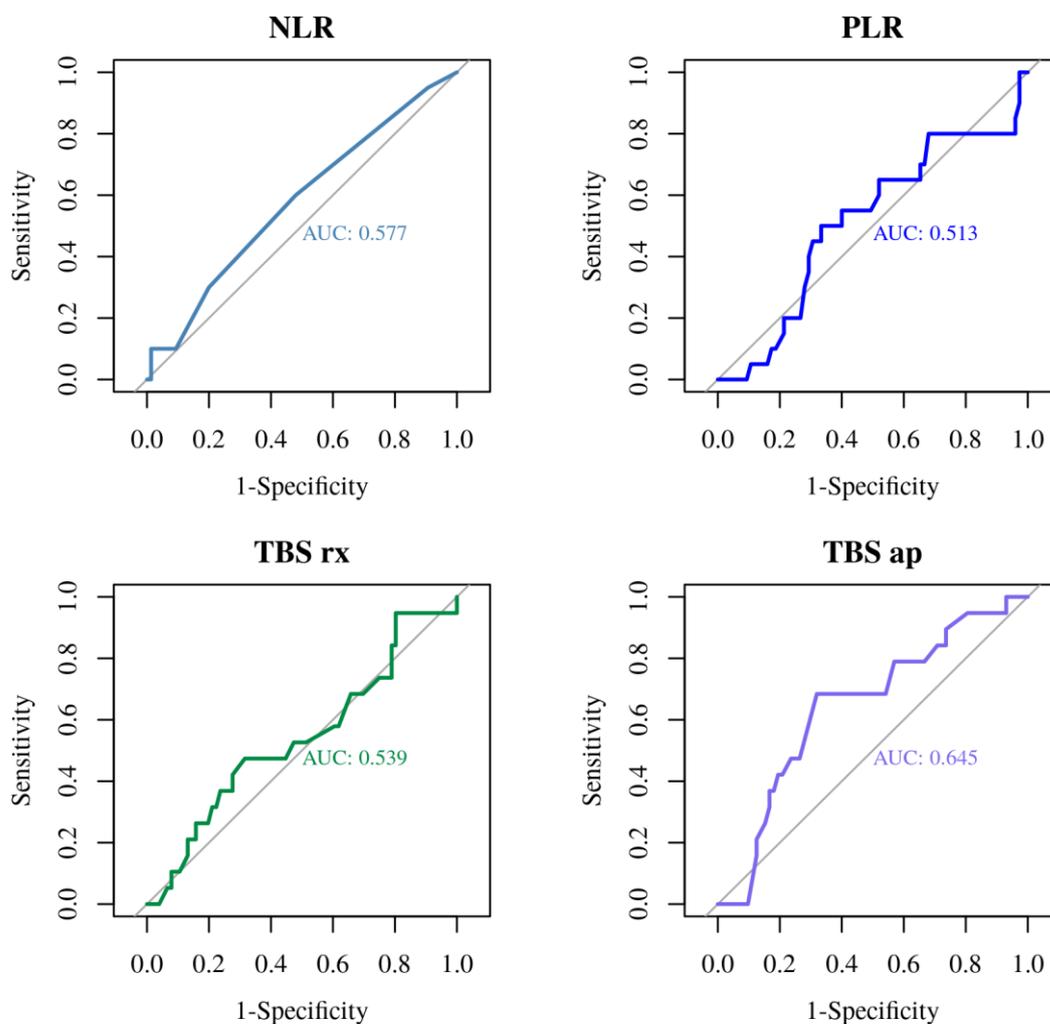
### V.5.1.2. Mortalidad específica

La carga tumoral (TBS) fue la única variable que alcanzó el nivel de significación para discriminar la mortalidad por CHC o mortalidad específica.

	Punto de corte	S	E	AUC	Valor p
NLR	2	60,00	52,00	0,577 (0,44-0,714)	0,269
PLR	68	50,00	66,67	0,513 (0,366-0,666)	0,862
TBS radiológico	4,12	47,37	68,42	0,539 (0,388-0,691)	0,599
TBS AP	4,12	68,42	68,06	0,645 (0,508-0,783)	<u>0,05</u>

**Tabla 54.** Mortalidad específica.

S: Sensibilidad; E: Especificidad, AUC: Área bajo la curva; NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; TBS radiológico: Tumor burden score radiológico; TBS AP: Tumor burden score histológico.



**Figura 43.** Mortalidad específica. Curvas ROC y área bajo la curva (AUC).

S: Sensibilidad; E: Especificidad, AUC: Área bajo la curva NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; TBS radiológico: Tumor burden score radiológico; TBS AP: Tumor burden score histológico.

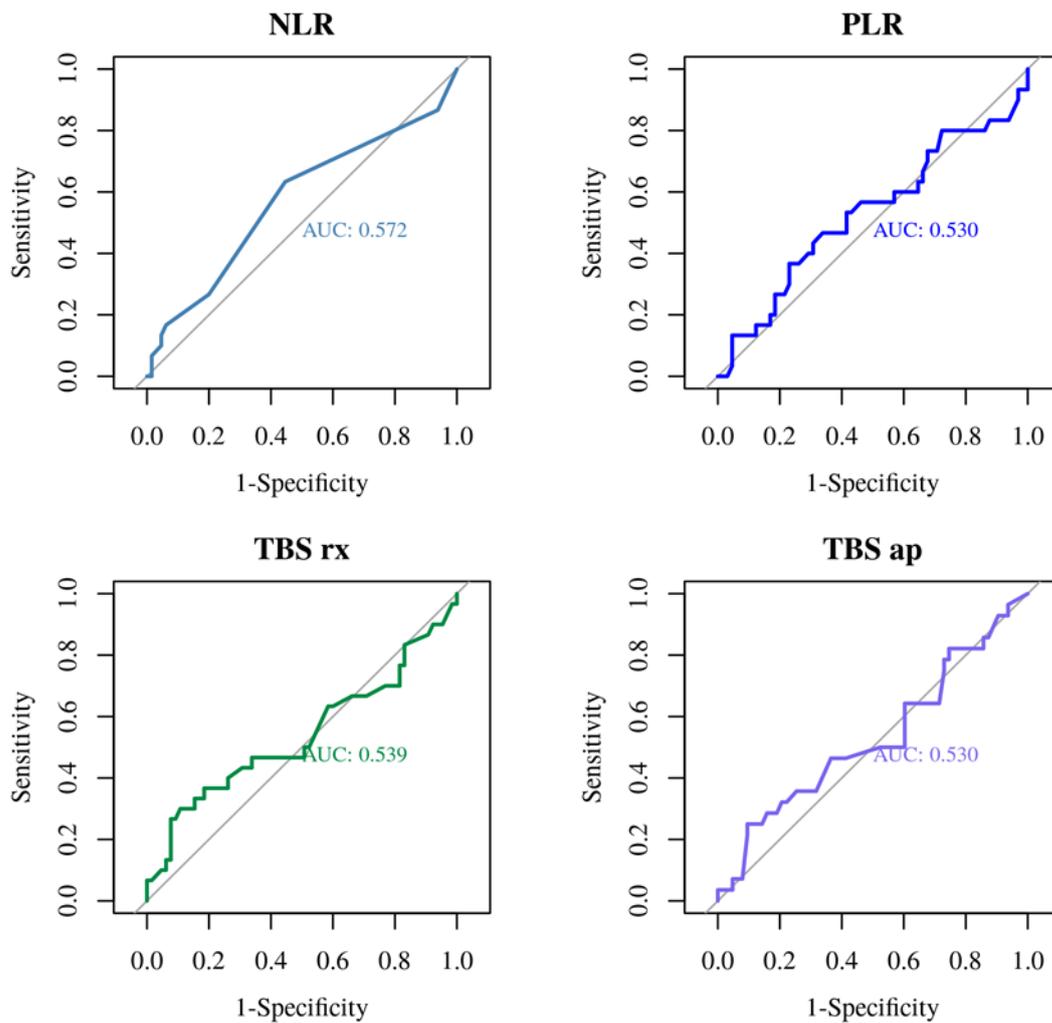
### V.5.1.3. Recidiva

Como se aprecia en la tabla 55 y figura 43, ninguna de las variables resultó significativa a la hora de discriminar los casos que recidivaron de los que no.

	Punto de corte	S	E	AUC	p
NLR	2	63,33	55,38	0,572 (0,445-0,699)	0,237
PLR	68	36,67	76,92	0,53 (0,397-0,662)	0,645
TBS radiológico	4,90	30,00	89,23	0,539 (0,401-0,677)	0,545
TBS AP	5,65	25,00	90,48	0,53 (0,394-0,665)	0,654

**Tabla 55.** *Recidiva.*

S: Sensibilidad; E: Especificidad, AUC: Área bajo la curva; NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; TBS radiológico: Tumor burden score radiológico; TBS AP: Tumor burden score histológico.



**Figura 44.** Recidiva tumoral. Curvas ROC y área bajo la curva (AUC).

NLR: Relación entre el nº de neutrófilos y linfocitos; PLR: Relación entre el nº de plaquetas y linfocitos; TBS radiológico: Tumor burden score radiológico; TBS AP: Tumor burden score histológico.

## VI. DISCUSIÓN



En este trabajo describimos las características clínicas y la supervivencia de los 96 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que fueron tratados con intención curativa mediante resección (RH) o trasplante hepático (THO) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante un periodo de once años (2007-2017), observando que el tiempo de seguimiento, la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad fue mayor en los pacientes trasplantados, mientras que la recidiva y la mortalidad general fue superior en el grupo de RH.

## VI. 1. Características basales de los pacientes

La gran mayoría de los pacientes de nuestra serie fueron hombres, con una media de edad de algo más de 60 años. Los pacientes sometidos a resección eran mayores que los que recibieron un trasplante probablemente porque los criterios de edad son más exigentes en el caso del THO que para la RH (1,8,15). En este sentido, nuestros resultados son similares a los descritos en otras series, donde el promedio de edad de receptores de trasplante se sitúa entre 50 y 64 años (91), y el de las resecciones hepáticas en torno a los 60-65 años (92), aunque la proporción de varones es algo menor (91).

Como era de esperar, la mayoría de nuestros pacientes se encontraban en estadios precoces de la clasificación de Barcelona (BCLC-0 y BCLB-A), ya que son estos pacientes los que pueden beneficiarse de tratamientos con intención curativa, como la resección o el trasplante hepático (1,15,87). Además, los pacientes sometidos a resección hepática (RH) presentaban una situación funcional más favorable y una menor proporción de hipertensión portal (HTP) que los que recibieron un trasplante (Tabla 31).

El número de linfocitos y plaquetas y los niveles plasmáticos de sodio y albúmina fueron menores en los pacientes trasplantados, mientras que los valores de bilirrubina y

fosfatasa alcalina fueron mayores. Cerca del 90% de los pacientes sometidos a RH presentaba una enfermedad bien compensada según la clasificación de Child-Pugh (estadio A), mientras que este porcentaje sólo alcanzaba a algo más de la mitad de los pacientes trasplantados. También la puntuación de la escala MELD fue más favorable en los pacientes sometidos a resección hepática frente a los pacientes que recibieron un trasplante. Los pacientes trasplantados presentaban un ASA mayor que el de los pacientes que fueron tratados mediante resección hepática, aunque no se apreciaron diferencias en la escala POSSUM prequirúrgica. La hipertensión portal estuvo presente en cerca del 40% de los pacientes resecados, mientras que este porcentaje se acercó al 85% en el caso de los pacientes trasplantados. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la valoración de los pacientes a través de la escala de Barcelona (BCLC). Finalmente, todos los pacientes que recibieron un trasplante, así como la inmensa mayoría de los pacientes sometidos a RH (90%) tenían cirrosis.

Estas diferencias podrían guardar relación con los distintos criterios para recomendar una u otra técnica quirúrgica. Ya hemos comentado que los mejores candidatos a resección hepática son los pacientes con tumores únicos sin invasión vascular ni metástasis, con buena función hepática. Sin embargo, en nuestro medio, la mayoría de los CHC aparecen en el contexto de una enfermedad hepática crónica, normalmente en fase de cirrosis. La existencia de la mala funcionalidad hepática e HTP aumenta las complicaciones y disminuye la supervivencia de los pacientes tratados mediante RH, lo que hace preferible el THO. Por otra parte, el THO puede resolver además el trastorno hepático por lo que suele indicarse en pacientes con mayor deterioro funcional (1,87).

La etiología más frecuente de hepatopatía fue la alcohólica, con un porcentaje en torno al 30%, seguida por la infección por VHC (20%). Así mismo, aproximadamente el 20% de los pacientes presentaban varias causas de hepatopatía. Otras etiologías menos frecuentes fueron la hepatitis autoinmune, la hemocromatosis, y la cirrosis

criptogénica, que presentaron aproximadamente el 10% de los casos. Estos resultados coinciden con lo observado por otros autores en países de nuestro entorno (15) y también con las causas más frecuentes de cirrosis en nuestro medio (92). Sin embargo, en países del este de Europa y Asia, especialmente donde no existen programas de vacunación estatales, el VHB se erige como una de las causas principales de hepatopatía en general, así como de CHC, dado que presenta una oncogénesis más eficaz que el VHC, incluso en pacientes sin cirrosis (1,15).

En nuestro estudio, la mayoría de los casos fueron diagnosticados mediante pruebas de imagen, siendo la TAC la prueba que permitió establecer el diagnóstico en un mayor número de ocasiones. En 20 pacientes fue necesario realizar una biopsia hepática antes de la intervención para poder confirmar el diagnóstico, perteneciendo la mayoría de estos casos al grupo de resección hepática. Por otra parte, como puede observarse en las tablas 35 y 37, la correlación entre las pruebas de imagen y los hallazgos histológicos de las piezas quirúrgicas fue alta, especialmente en el caso de la TAC y la RMN.

## VI.2. Características anatomopatológicas de las lesiones

Los pacientes trasplantados presentaban un mayor número de lesiones, si bien el tamaño y la carga tumoral medida a través del *tumor burden score* (TBS) fueron mayores en los que se sometieron a resección. Esta circunstancia puede deberse a que, según los criterios de Barcelona (BCLC), la presencia de más de una lesión hace preferible la opción del THO, si el paciente cumple los criterios de Milán (diámetro menor de 5 cm), mientras que ante una lesión única se puede plantear la resección, con independencia del tamaño de la misma.

En un reducido número de casos se observó la presencia de signos de invasión vascular o trombosis portal en las pruebas de imagen previas a la cirugía, aunque en el análisis

histológico posterior la invasión vascular fue mayor, especialmente en el grupo de resección, en el que alcanzó hasta casi una tercera parte de nuestros pacientes. Estas cifras se asemejan a las descritas por otros autores. Por ejemplo, Ruiz et al (93) en 232 pacientes con CHC sometidos a resección hepática, señalan la existencia de signos histológicos de invasión vascular en el 37% de los casos, mientras que Sapisochin et al (91) lo observan en el 18% de los pacientes sometidos a resección y en el 13% de los trasplantados y en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Italia, Francia y España en 376 pacientes sometidos a resección esta cifra alcanza el 17% (94). Además, en nuestro estudio se observó la presencia de satelitosis en cerca del 8% de las piezas quirúrgicas (6,9% en las piezas de resección y 8,3% en los hígados explantados). Estos porcentajes son menores que los descritos por otros autores. Por ejemplo, Aziz et al (95) señalan porcentajes de alrededor del 20% en pacientes sometidos a trasplante, mientras que en el estudio del grupo de Barcelona (91) la prevalencia de satelitosis fue del 33%. Además, en esta última serie y en el multicéntrico mencionado previamente (94), la presencia de satelitosis se observó en el 17% y 15,6% de los pacientes sometidos a resección, respectivamente (96).

### VI. 3 Morbilidad y mortalidad intrahospitalaria.

Los pacientes sometidos a trasplante tuvieron una mayor estancia hospitalaria, así como una mayor necesidad de transfusión de hemoderivados y presentaron una mayor proporción de complicaciones graves que los del grupo de resección. Así, algo más del 10% de los pacientes tratados mediante resección hepática presentaron complicaciones graves (Clavien-Dindo igual o mayor de 3) frente a casi la mitad del grupo de trasplante, cifras similares a las aportadas en otros estudios (97,98). Tres pacientes trasplantados fallecieron en el periodo postoperatorio, mientras que dos pacientes lo hicieron tras la resección. Hay que tener en cuenta que los pacientes sometidos a trasplante presentaban una hepatopatía más avanzada con mayor porcentaje de hipertensión

portal y un mayor riesgo quirúrgico en las escalas ASA y MELD. En este sentido, nuestros datos se asemejan mucho a los de otras series. Así, en algunos estudios realizados en otros países se señala que la mortalidad intrahospitalaria se acercaría al 5% en el caso de la resección hepática (99,100), y al 8% en el caso del trasplante (101–103). En España, Calatayud et al (104) en pacientes sometidos a resección, describen una mortalidad perioperatoria del 2,8% y un porcentaje de complicaciones mayores del 23%. En el caso del trasplante, en el estudio de Pozo-Laderas et al (105), se observa que la mortalidad bruta postoperatoria temprana fue del 6,6% cuando la indicación del trasplante fue la existencia de un CHC y del 13,3% cuando se debió a otras causas. Finalmente, en un estudio llevado a cabo en Barcelona en 2013 se señalaba una mortalidad del 7,4% en los pacientes sometidos a resección y del 10% en el caso del trasplante (91).

#### VI.4. Variables relacionadas con el seguimiento: Análisis comparativo.

En la tabla 16 se recogen los datos relacionados con el seguimiento en el conjunto de los pacientes que hemos estudiado (RH+THO). El tiempo medio de seguimiento fue de algo menos de cuatro años. La mortalidad general se situó en el 30% y la relacionada con el CHC -mortalidad específica- en el 20%. Durante el periodo de seguimiento, casi la tercera parte de los pacientes presentaron recidiva de su proceso neoplásico. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de algo más de seis años y la del tiempo libre de enfermedad de casi 9 años.

Como comentaremos de forma más detallada a continuación, al comparar los resultados del seguimiento en los dos grupos de pacientes, resección y trasplante, se observa que tanto la recidiva como la mortalidad general fueron mayores en los pacientes reseccionados, mientras que la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad fueron menores

que en los pacientes trasplantados. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en la mortalidad por CHC ni en la supervivencia específica.

La mortalidad general fue de alrededor de un 40% en el grupo de RH frente a algo menos del 20% en el grupo de THO, mientras que la supervivencia media global fue de algo más de tres años en los pacientes resecados y de un año más en el grupo de THO. La presencia de recidiva fue también claramente superior en los pacientes resecados y el intervalo libre de enfermedad de los pacientes trasplantados casi duplicó al de los que fueron sometidos a resección.

También en el análisis de las curvas de Kaplan-Meier se aprecia que la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad fueron mayores en los pacientes trasplantados, mientras que no se observaron cambios significativos en las curvas de supervivencia específica. No obstante, conviene señalar que la probabilidad de supervivencia global en los dos primeros años fue muy similar con ambos tipos de tratamiento (alrededor del 85%), aumentando la diferencia en los años posteriores. Esta circunstancia podría guardar relación con el mayor índice de recidiva en el grupo de RH. El trasplante elimina las micrometástasis, que no siempre pueden extirparse con la resección, lo que evita que progresen después de la cirugía. De hecho, se han recomendado márgenes de 10 mm para CHC de 3 cm, mientras que, para tumores más grandes, se recomienda un margen de 20 mm. (90,106). La mayor supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados podría guardar también relación con el hecho de que con el trasplante se soluciona la enfermedad hepática subyacente, por lo que las complicaciones propias de la hepatopatía dejarían de existir. La ausencia de diferencias significativas en la mortalidad y supervivencia específicas que observamos entre los dos tipos de cirugía apoyaría esta posibilidad.

Por otra parte, conviene señalar que diez de los pacientes tratados mediante resección hepática, tuvieron que ser trasplantados posteriormente, debido a la existencia de

criterios histológicos de mal pronóstico, lo que contribuiría a explicar, al menos en parte nuestros hallazgos. Dado que se optó por realizar un análisis por intención de tratar (ITT), estos pacientes permanecieron en el análisis en el grupo de RH, manteniéndose pese a ello las mencionadas diferencias. De cualquier forma, nuestros datos son consistentes con lo descrito en la literatura, donde la mediana de supervivencia se sitúa en torno a los tres años y la probabilidad de supervivencia global alcanza al 50-70% de los pacientes en el estadio A de la BCLC a los 5 años (1,15), el más frecuente en nuestra muestra.

Menahem et al (106), en un meta-análisis de nueve estudios publicado en 2017 y en el que se incluyeron un total de 1.431 pacientes con CHC tratados mediante resección hepática o trasplante, comentan que la probabilidad de supervivencia global al primer año fue del 84,5% y 84,4%, respectivamente, cifras muy similares a las de nuestro estudio (Tabla 32) y del 65,3 y 69,6% a los tres años, sin apreciarse diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, la supervivencia a los 10 años fue menor en los pacientes sometidos a resección (29,8% vs. 50,0%;  $p < 0,001$ ). También en este estudio se señala que la supervivencia libre de enfermedad alcanzó durante el primer año al 83,4% de los pacientes resecados y al 78,6% de los trasplantados ( $p$ : 1,00 y al 54,4% y 74,2% a los tres años ( $p$ : 0,02), cifras también similares a las que se observan en nuestro estudio (Tabla 34). No obstante, hay que tener en cuenta que todos los pacientes incluidos en este meta-análisis debían cumplir los criterios de Milán y, en el caso de los pacientes sometidos a resección, presentar una buena función hepática (Child-Pugh A) y ausencia de hipertensión portal o tener varices esofágicas grado  $\leq 2$  y unas plaquetas por encima de 100.000/mcl, situación que no se daba en muchos de los pacientes de nuestra serie sometidos a resección hepática. Más recientemente, Koh et al (96), en otro meta-análisis de 35 estudios que incluyeron un total de 18.421 pacientes con CHC que cumplían los criterios de Milán, señalan que los pacientes que se sometieron a resección tenían una menor

supervivencia global que los trasplantados (HR = 1,44 [IC:1,14-1,81];  $p < 0,01$ ), aunque no se observaron diferencias en los estudios realizados con intención de tratar (ITT). Además, los pacientes que se sometieron a resección tenían casi el triple de riesgo de recurrencia de CHC (HR = 2,71 [IC:2,23-3,28];  $p < 0,01$ ) en comparación con los pacientes que fueron trasplantados.

#### VI.4. Factores de riesgo asociados a mortalidad y recidiva.

Otro de los aspectos que nos hemos planteado en este trabajo ha sido determinar qué factores influyen sobre la supervivencia de estos pacientes y sobre la recidiva tumoral. En este sentido, ya hemos comentado que la mortalidad general fue mayor, y la supervivencia global menor, en los pacientes sometidos a resección hepática. Además, en el modelo univariante de regresión de Cox se observa que la resección se asocia a un riesgo casi tres veces mayor de mortalidad que el trasplante (HR: 2.67 [C: 1.13-6.33];  $p: 0,02$ ). Además, la relación entre el número de neutrófilos y linfocitos (NLR) y los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) parecen también influir. Por el contrario, el número de lesiones y la presencia de hipertensión portal se comportaron como factores protectores. Esta circunstancia podría guardar relación con el menor número de lesiones y la menor frecuencia de HPT que presentan los pacientes que fueron sometidos a resección hepática, situación que como hemos comentado, se acompaña de un aumento del riesgo de mortalidad. En el análisis multivariable, tanto la resección como la relación entre el número de neutrófilos y linfocitos (NLR) y los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) se mantienen significativas. Así, en nuestra muestra, la RH supondría un riesgo 3 veces mayor de mortalidad que el trasplante, mientras que unos niveles elevados de NLR y AFP también se consideran factores de riesgo de mortalidad, si bien este último probablemente a unos niveles sin repercusión clínica.

No se observó relación entre el estadio de la clasificación de Barcelona (BCLC) y el riesgo de mortalidad y tampoco se apreció una relación entre el hecho de cumplir o no los criterios de Milán y la mortalidad general, aunque esta circunstancia podría guardar relación con el escaso número de pacientes trasplantados que no cumplían dichos criterios. Cuando el análisis se restringe a los pacientes en estadio 0 de la BCLC, no se objetiva asociación entre el grupo tratado con RH o THO y la mortalidad global. Sin embargo, cuando el análisis se lleva a cabo en los pacientes en estadio A de la BCLC, se observa que el trasplante hepático influye favorablemente sobre la supervivencia frente a la resección. Este hecho podría guardar relación con la mayor carga tumoral y probablemente peor situación funcional de los pacientes que se encuentran en un estadio inicial (BCLC-A). De hecho, tal y como comentamos en la introducción, en la fase muy inicial (BCLC-0) la supervivencia a 5 años es del 80% al 90% en pacientes tratados mediante resección quirúrgica de la lesión, mientras que en el estadio inicial (BCLC-A) se sitúa entre el 50% y el 70% tras el tratamiento (resección, THO o tratamiento ablativo) (15).

Al igual que sucedía con la mortalidad global, la presencia de HTP se comportó como un factor protector en la supervivencia específica, mientras que las demás variables, no alcanzaron significación estadística. En el análisis por subgrupos, se observó que, en los pacientes sometidos a RH, los que tenían una peor función hepática (Child-Pugh B o C) y un POSSUM >15 tuvieron un mayor riesgo de mortalidad global, mientras que en el grupo de THO no se identificó ningún factor asociado a la mortalidad que alcanzara significación estadística.

Por tanto, el tratamiento quirúrgico mediante resección hepática con intención curativa se asocia de manera independiente con la supervivencia de estos pacientes. De hecho, según nuestros datos, la RH triplica la probabilidad de fallecer de los pacientes con CHC sometidos a tratamiento quirúrgico. Los parámetros tradicionalmente relacionados con

una mayor supervivencia en RH son una buena funcionalidad hepática (Child A), bilirrubina normal, así como la ausencia de HTP clínicamente significativa (<10mm Hg) (1,8,15,107). En nuestra serie, cerca del 90% de los pacientes sometidos a resección presentaban una buena función hepática (Child-Pugh A), los valores medios de bilirrubina fueron normales y, a pesar de que la prevalencia de HPT no fue desdeñable (alrededor del 40%), la proporción fue significativamente menor que en los que recibieron un trasplante. Por otra parte, no se registraron complicaciones postoperatorias importantes, por lo que probablemente la recidiva sea uno de los factores clave de la diferencia de supervivencia en nuestra muestra además del propio curso de la hepatopatía.

El tratamiento quirúrgico mediante resección hepática también influyó de manera independiente en la probabilidad de recidiva tumoral, al igual que la presencia de diabetes mellitus, el tamaño de la lesión, el TBS radiológico o los niveles de AFT. Además, el tratamiento mediante resección hepática, así como la presencia de diabetes mellitus (HR: 2,53 [IC: 1,09-5,88]; p:0,031), los niveles de AFP y el TBS calculado con los datos histológicos, mantuvieron la significación estadística como factores independientes de riesgo de recidiva en el análisis multivariable, siendo la RH el factor más importante con casi 4 veces más riesgo de recidiva en este tipo de tratamiento. Tal y como hemos señalado anteriormente, la mayor probabilidad de recidiva tras el tratamiento de resección podría guardar relación con el hecho de que el trasplante elimina las micrometástasis que a veces no pueden extirparse con la resección y a que soluciona la hepatopatía subyacente que puede favorecer el desarrollo de un nuevo proceso tumoral. Ello contribuiría a explicar la menor supervivencia que a largo plazo presentan estos enfermos (8,106).

En cuanto a los demás factores, tanto la diabetes como la obesidad aumentan el riesgo de algunos tipos de neoplasias, incluido el CHC (4,27). Los posibles mecanismos que

explican esta asociación guardan probablemente relación con la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, el aumento de IGF-1 (Factor de crecimiento parecido a la Insulina -1) y el proceso crónico inflamatorio mediado por las citoquinas (108). Por otro lado, la relación entre los niveles de AFP y el riesgo de recidiva son bien conocidos. De hecho, los valores de AFP por encima de 1000 ng/ml se utilizan por la mayoría de los grupos como criterio de exclusión para realizar el trasplante ante el alto riesgo de recidiva (45,46,109). Sin embargo, hasta donde conocemos, no existen trabajos que hayan relacionado la carga tumoral, determinada a través del *tumor burden score* (TBS) con la recidiva en el CHC.

En este sentido, conviene señalar que La definición actual de CHC de grado intermedio según la clasificación de Barcelona (BCLB-B) incluye una amplia gama de pacientes. Esto ha desencadenado una gran controversia y la voluntad de estratificar aún más la categoría BCLC-B según la carga tumoral y la función hepática. Algunas de estas propuestas clasifican el CHC solitario grande de más de 5 cm con un crecimiento expansivo como estadio intermedio, aunque se haya excluido la invasión vascular o la diseminación tumoral por técnicas de imagen. Sin embargo, si es técnicamente factible, estos pacientes pueden beneficiarse de la resección quirúrgica, y para algunos autores deberían clasificarse como BCLC-A (1,8,15). Cabe por tanto la posibilidad de que la valoración de un índice, como el TBS, sea de utilidad en estos pacientes. Este índice, descrito por Sasaki et al. en 2018 (60), fue diseñado para valorar la carga tumoral en la cirugía de las metástasis hepáticas por cáncer colorectal (59,60). Sin embargo, no está validado ni se suele utilizar en el CHC, aunque existen trabajos que apuntan a que podría tener utilidad también en este tumor. El grupo de Tsilimigras et al (110), en un análisis multicéntrico retrospectivo de más de 1.000 pacientes intervenidos de CHC mediante resección con intención curativa entre el año 2000 y 2017, comprobaron que los pacientes con TBS bajo en estadio B de la BCLB presentaban una mayor supervivencia que los pacientes en estadio A pero que tenían un TBS alto. Por otro lado,

el análisis multivariante, identificó al TBS como factor de riesgo independiente de mortalidad tanto en el estadio A (TBS alto: HR 4,05 [IC: 2,40-6,82];  $p < 0,001$ ) como B de la BCLC (TBS alto: HR 3,85 [IC: 2,03-7,30];  $p < 0,001$ ), concluyendo que el TBS podría ayudar a subclasificar los estadios de la BCLC y ayudar a predecir mejor el pronóstico (110).

Los resultados de nuestro estudio irían en concordancia con lo anterior, ya que, pese al limitado tamaño de nuestra muestra, el TBS además de mostrarse como un factor de riesgo independiente de mortalidad específica, fue también capaz de discriminar la mortalidad específica por CHC, con un AUC de 0,645, y presentó una relación inversamente proporcional con el intervalo libre de enfermedad, como comentaremos a continuación.

## VI.5. Capacidad discriminativa y curvas ROC.

El valor de la curva ROC y su AUC es el de objetivar un aspecto concreto de la validez de una prueba diagnóstica, la discriminación, que evalúa el grado en el que el modelo distingue entre sujetos en los que ocurre el evento y los que no.

Tal y como se comentó en los apartados anteriores, se construyeron curvas ROC como método de regresión logística, de cara a discriminar el punto de corte que pudiera predecir la mortalidad o la recidiva.

De nuevo el TBS histológico, se mostró capaz de discriminar mortalidad específica por CHC, con un punto de corte de 4,12 con una sensibilidad del 68,4%, una especificidad de 68,06% y un AUC de 0,645 ( $p: 0,05$ ).

Por otro lado, con objeto de comprobar si existía alguna relación entre la carga tumoral (TBS) y la supervivencia libre de enfermedad, se calcularon los coeficientes de

correlación entre ambas variables, objetivando una relación estadísticamente significativa e inversamente proporcional entre la carga tumoral medida por TBS, tanto prequirúrgica o radiológica ( $r: -0,386; p < 0,001$ ) como postquirúrgica o histológica ( $r: -0,298; p: 0,003$ ), y el intervalo libre de enfermedad.

Si bien es conocido que la carga tumoral tiene un efecto deletéreo sobre la recidiva y la supervivencia, no están establecidos puntos de corte claros para su evaluación, a excepción de valores de  $AFP > 1000$  que se utiliza en la mayoría de los grupos de THO como criterio subrogado de exclusión ante el alto riesgo de recidiva (87).

Por otro lado, las nuevas dianas terapéuticas de tratamiento sistémico para el CHC, han hecho más complejas las decisiones de tratamiento, y los estadios de BCLC más “permeables”, acuñándose el concepto de TSM (*treatment stage migration*) para pacientes en los que podría optarse por tratamientos a priori indicados en estadios más avanzados que los que marcarían inicialmente su perfil de paciente y enfermedad neoplásica, ante datos de mal pronóstico, entre ellos la alta carga tumoral (87). Así, por ejemplo, en el estadio B de la BCLC, los pacientes con alta carga tumoral, CHC mal definido y, por tanto, peor rendimiento de la TACE, podrían optar a recibir tratamientos sistémicos, a priori reservados a pacientes en estadio C.

## VI.6. Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, como estudio observacional, tiene las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, por lo que no se puede descartar la existencia de ciertos sesgos (selección, asignación, etc.), así como de factores de confusión. Por ejemplo, en nuestro estudio la asignación de los pacientes a uno u otro grupo de tratamiento (RH vs THO) no se realizó de forma aleatoria, sino

que se efectuó de acuerdo con los criterios establecidos para la asistencia de estos pacientes en la práctica clínica habitual. Además, en algunos casos el tratamiento quirúrgico se llevó a cabo a pesar de no cumplir estrictamente estos criterios, especialmente en el caso de la RH, si bien la escasez de órganos disponibles y la rigidez de los criterios para recibir un THO hacen necesario valorar pacientes óptimos para la RH como alternativa. En tercer lugar, ya hemos comentado que diez de los pacientes tratados mediante resección hepática (17%), tuvieron que ser trasplantados posteriormente. Estos pacientes permanecieron en el análisis en el grupo de RH, dado que se optó por realizar un análisis por intención de tratar (ITT). Algo similar sucede con los pacientes que recibieron otros tratamientos (terapia puente, como radiofrecuencia, TACE, etc). En cuarto lugar, en nuestro estudio se recogieron los datos de los pacientes intervenidos a lo largo de 11 años (2007-2017), tiempo durante el cual se han producido cambios en las técnicas quirúrgicas y en la estrategia terapéutica y han aparecido nuevos tratamientos, lo que podría influir en los resultados. De hecho, en el meta-análisis publicado recientemente por Koh et al (96), se señala que la resección hepática tuvo una supervivencia menor que la del trasplante en los estudios completados antes de 2010 (p: 0,01), pero no después de 2010 (p: 0,12).

Finalmente, nuestro estudio se ha realizado en un Centro de referencia del norte de España, por lo que sus resultados no pueden extrapolarse a las poblaciones de otras regiones o países.

## VII. CONCLUSIONES



1. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio eran varones. Los tratados mediante resección quirúrgica eran mayores y tenían más prevalencia de diabetes mellitus que los trasplantados. El número de lesiones era menor, pero el tamaño y la carga tumoral eran mayores que en los que recibieron un trasplante.
2. Los pacientes trasplantados presentaban una peor función hepática y un mayor riesgo anestésico.
3. Existe una correlación significativa entre el número y tamaño de las lesiones detectadas mediante técnicas de imagen (RM y TAC) y los hallazgos histológicos postquirúrgicos.
4. La mortalidad general de los pacientes sometidos a resección hepática o trasplante de hígado se situó en torno al 30%, con una mediana de supervivencia de 74 meses. La probabilidad de supervivencia global alcanzó el 92,4% al primer año, el 86,3% al segundo y el 80,5% al tercero. La supervivencia específica fue del 93,5%, 88,4% y 82,4% al año, dos años y tres años, respectivamente.
5. Cerca de la tercera parte de los pacientes, presentaron una recidiva, mientras que la mediana del intervalo libre de enfermedad alcanzó los 106 meses.
6. La mortalidad general y el porcentaje de recidiva fue mayor en los pacientes tratados mediante resección que en los trasplantados, mientras que la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad fue menor. No se observaron diferencias en la supervivencia específica.
7. El abordaje quirúrgico (resección frente a trasplante), la relación entre el número de neutrófilos y linfocitos y los niveles de alfa-fetoproteína se asocian a una mayor mortalidad general.
8. El abordaje quirúrgico no se relaciona con la mortalidad en los pacientes que se encuentran en la fase muy inicial de la clasificación de Barcelona (BCLC-0), mientras que en el estadio inicial (BCLC-A) el análisis es favorable para el grupo de trasplante.

9. La supervivencia global es menor en los pacientes sometidos a resección hepática que presentan peor función hepática (Child-Pugh B y C) y un POSSUM mayor de 15. En los pacientes trasplantados no se observan factores que tengan una influencia significativa sobre la supervivencia.
10. La resección hepática, la presencia de diabetes mellitus, la carga tumoral determinada mediante el *tumor burden score* (TBS histológico) y las concentraciones de alfa-fetoproteína se asocian con un mayor riesgo de recidiva. Las lesiones mayores de 5 cm y la carga tumoral (TBS) se asocian a un menor intervalo libre de enfermedad.
11. La carga tumoral postquirúrgica (TBS histológico) fue la única variable con capacidad discriminativa sobre la mortalidad por CHC.
12. A pesar de que los enfermos sometidos a resección presentan una situación funcional más favorable y un menor número de lesiones que la de los que recibieron un trasplante, la mortalidad y recidiva fue mayor. Por ello, no parece que, al menos en nuestra experiencia, sea recomendable expandir los criterios de resección hepática, siempre que ello no limite significativamente el acceso al trasplante a pacientes con otras indicaciones diferentes al CHC.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA



1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236.
2. Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(1):7–17.
3. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358–80.
4. Bertot LC, Adams LA. Trends in hepatocellular carcinoma due to non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(2):179–87.
5. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study. *Liver Int.* 2015;35(9):2155–66.
6. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004;127(5 SUPPL.):5–16.
7. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301–14.
8. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc).* 2021;156(9):463.e1-463.e30.
9. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at

the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683–91.

10. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology.* 2008;48(1):137–45.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics , 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(4):1–25.
12. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. *Soc Española Oncol Médica.* 2020;36.
13. Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. *Medicine.* 2016;12(12):683–92.
14. 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. *Cancer.* 2016;122(11):1757–65.
15. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):6.
16. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2009;136(1):138–48.
17. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2009;50(6):1142–54.
18. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60(1):98–105.

19. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1.
20. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1264-1278.e4.
21. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, Varela M, Pérez R, Navascués CA, et al. Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):95–101.
22. N’Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcoholic or Viral C Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(8):1062–8.
23. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and Predictors of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):938–45.
24. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991;350(6317):427–8.
25. Zhou J, Cai J, She Z, Li H. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1307–26.
26. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J*

- Med. 2003;348(17):1625–38.
27. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829–41.
  28. George ES, Sood S, Broughton A, Cogan G, Hickey M, Chan WS, et al. The association between diet and hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Nutrients*. 2021;13(1):1–23.
  29. Kwak M, Mehaffey JH, Hawkins RB, Hsu A, Schirmer B, Hallowell PT. Bariatric surgery is associated with reduction in non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: A propensity matched analysis. *Am J Surg*. 2020;219(3):504–7.
  30. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. Oral Contraceptives and Cancer. *Drug Saf*. 1996;14(4):260–72.
  31. Rodriguez-Escaja C, Álvarez Navascués C, González-Diéguez ML, Cadahia V, Varela M, de Jorge MA, et al. Diabetes is not associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or hepatitis C virus cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;113(7):505–11.
  32. Moris D, Chakedis CSJ, Sun SH, Spolverato G, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I et al. Management , outcomes , and prognostic factors of ruptured hepatocellular carcinoma : A systematic review. *J Surg Oncol*. 2018;117(3):341–53.
  33. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35(3):421–30.

34. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208–36.
35. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging*. 2011;36(3):264–72.
36. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):697–711.
37. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol*. 2016;41(1):71–90.
38. Lee YJ, Lee JM, Lee HY, Park BH, Kim YH, Han JK. Hepatocellular Carcinoma : Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging - a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2015;275(1):97–109.
39. Ikai I, Arai S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004;101(4):796–802.
40. 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*. 2017;66(3):552–9.
41. Takayasu K, Arai S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective

- transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol.* 2012;56(4):886–92.
42. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, et al. Plasma Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Advanced Hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2290–300.
  43. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Theis N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition. Geneva: World Health Organization;2010.
  44. Kojiro M, Wanless IR, Alves V, Badve S, Balabaud C, Bedossa P et al. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology.* 2009;49(2):658–54.
  45. Yang HI, Sherman M, Su J, Chen PJ, Liaw YF, Iloeje UH, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2437–44.
  46. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, Seeff LB, Hoefs JC, Di Bisceglie AM et al and the H-C. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):64–74.
  47. Child, CG, Turcotte J. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension.* CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964 p50.
  48. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–9.
  49. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864–71.

50. 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.* 2015;33(6):550–8.
51. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–55.
52. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky Performance scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol.* 1991;46(4):M139–44.
53. Henderson JM, Sherman M., Tavill A, Abecassis M, Chejfec G, Gramlich T. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: Consensus statement. *HPB.* 2003;5(4):243–50.
54. Edwards EB, Harper AM. Application of a continuous disease severity score to the OPTN liver waiting list. *Clin Transpl.* 2001;19–24.
55. Downing M, Lau F, Lesperance M, Karlson N, Shaw J, Kuziemy C, et al. Meta-analysis of survival prediction with Palliative Performance Scale. *J Palliat Care.* Winter 2007;23(4):245–52; discussion 252-4.
56. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer.* 1985;56(4):918–28.
57. Pererrone F, Daniele B, Battista Gaeta G, Pignata S, Gallo C, Izzo F, et al. Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2000;31(4):840–5.
58. Levy I, Sherman M, The Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: Assessment of the CLIP, Okuda, and Child-

- Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002;50(6):881–5.
59. Bednarsch J, Czigany Z, Heise D, Joechle K, Luedde T, Heij L, et al. Prognostic evaluation of HCC patients undergoing surgical resection: an analysis of 8 different staging systems. *Langenbeck's Arch Surg*. 2021;406(1):75–86.
  60. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A new “metro-ticket” prognostic tool for colorectal liver metastases based on tumor size and number of tumors. *Ann Surg*. 2018;267(1):132–41.
  61. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020;72(2):288–306.
  62. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827–38.
  63. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer  $\leq 2$  cm: Results from two Western centers. *Hepatology*. 2013;57(4):1426–35.
  64. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015;62(2):440–51.
  65. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693–700.
  66. Franssen B, Jibara G, Tabrizian P, Schwartz ME, Roayaie S. Actual 10-year survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB*.

- 2014;16(9):830–5.
67. 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*. 2001;33(6):1394–403.
  68. Yao FY, Fidelman N, Mehta N. The key role of staging definitions for assessment of downstaging for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2021;41(2):117–27.
  69. Varo Pérez E, Castroagudín JF, Molina Pérez E. Trasplante hepático en el hepatocarcinoma: Criterios expandidos de California. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(supl. 1):82–7.
  70. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):35–43.
  71. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, De la Rosa G, Bilbao I, Colmenero J, et al. Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation. *Transplantation*. 2021;105(3):602–7.
  72. Dubay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg*. 2011;253(1):166–72.
  73. 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*. 2012;143(4):986–994.e3.

74. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128–39.
75. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2016;100(1):116–25.
76. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):569–77.
77. Soule E, Lamsal S, Lall C, Matteo J. Eye Opener to EtOH Ablation for Juxta-Cardiac Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Tumors*. 2018;5(3–4):109–16.
78. Yu J, Yu XL, Han ZY, Cheng ZG, Liu FY, Zhai HY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: A phase III randomised controlled trial. *Gut*. 2017;66(6):1172–3.
79. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):460–8.
80. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106–16.
81. Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology*. 2018;68(4):1429–40.
82. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et

- al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205–16.
83. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):52–60.
84. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–90.
85. 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.* 2018;391(10126):1163–73.
86. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905.
87. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681–93.
88. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: Patterns and prognosis. *Liver Transplant.* 2004;10(4):534–40.
89. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991;78(3):355–60.
90. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience.

Ann Surg. 2009;250(2):187–96.

91. Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, Bilbao I, Minguez B, Lázaro JL, et al. Single HCC in cirrhotic patients: Liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1194–202.
92. Bataller R, Cabezas J, Aller R, Ventura-Cots M, Abad J, Albillos A, et al. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(10):657–76.
93. Ruiz E, Sanchez J, Celis J, Payet E, Berrospi F, Chavez I, et al. Resultados a corto y largo plazo de la Resección Hepática por Hepatocarcinoma. Análisis de 232 Resecciones Consecutivas. *Rev Gastroenterol del Perú*. 2007;27(3):223–35.
94. Famularo S, Piardi T, Molfino S, Di Martino M, Ferrari C, Ielpo B, et al. Factors affecting local and intra hepatic distant recurrence after surgery for HCC: an alternative perspective on microvascular invasion and satellitosis - A Western European multicentre study. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(1):104–11.
95. Aziz S, Sey M, Marotta P, Driman D, Parfitt J, Teriaky A, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: validation of a pathologic risk score on explanted livers to predict recurrence. *Transplant Proc*. 2021;53(6):1975–9.
96. Koh JH, Tan DJH, Ong Y, Lim WH, Ng CH, Tay PWL, et al. Liver resection versus liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a meta-analysis of 18,421 patients. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022;11(1):78–93.
97. Cortese S, Morales J, Martín L, Kayser S, Colón A, Ramón E, et al. Hepatic resection with thrombectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma associated with macrovascular invasion. *Cir Esp*. 2020;98(1):9–17.

98. Kaibori M, Hiraoka A, Matsui K, Matsushima H, Kosaka H, Yamamoto H, et al. Predicting complications following surgical resection of Hepatocellular Carcinoma using newly developed neo-Glasgow prognostic score with ALBI Grade: comparison of open and laparoscopic surgery cases. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1402.
99. Zhao WH, Ma ZM, Zhou XR, Feng YZ, Fang BS. Prediction of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score. *World J Gastroenterol*. 2002;8(2):237–42.
100. Khandoga A, Drefs M, Schoenberg M, Schiergens T, Frenes K, Op Den Winkel M, et al. Differential significance of early surgical complications for acute and long-term recurrence-free survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma: Do comorbidities play a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1045–53.
101. Ivanics T, Wallace D, Abreu P, Claasen MPAW, Callaghan C, Cowling T, et al. Survival After Liver Transplantation: An International Comparison Between the United States and the United Kingdom in the Years 2008-2016. *Transplantation*. 2022;106(7):1390–400.
102. Famularo S, Russolillo N, Donadon M, Cipriani F, Ardito F, Perri P, et al. Benchmarking postoperative outcomes after open liver surgery for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a national cohort. *HPB*. 2022;24(8):1365–75.
103. Galdino-Vasconcelos MR, Feijó MS, Ferro HM, Gomes ACR, De Almeida Santos ME, Ferreira G, et al. Preoperative Alpha-Fetoprotein and Radiological Total Tumor Diameter as Predictors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2022 Jun;54(5):1333–40.
104. Calatayud D, Sánchez Cabús S, Sampson J, Resendiz A, Molina V, Fondevila C,

- et al. Resección hepática mayor: una cirugía segura y eficaz. *Cir Esp.* 2017;95(8):437–46.
105. Pozo-Laderas JC, Guler I, Rodríguez-Perálvarez M, Robles JC, Mula A, López-Cillero P, et al. Early postoperative mortality in liver transplant recipients involving indications other than hepatocellular carcinoma. A retrospective cohort study. *Med Intensiva (English Ed.)* 2021;45(7):395–410.
  106. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, Mulliri A, Alves A, Costentin C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transplant.* 2017;23(6):836–44.
  107. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J BJ. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015;61(2):526–36.
  108. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1674–85.
  109. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681–93.
  110. Tsilimigras DI, Moris D, Hyer JM, Bagante F, Sahara K, Moro A, et al. Hepatocellular carcinoma tumour burden score to stratify prognosis after resection. *Br J Surg.* 2020;107(7):854–64.