

# **EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR MEDIANTE TRASPLANTE HEPÁTICO Y VALORACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE NEOADYUVANCIA Y SUS RESULTADOS EN LA PROVINCIA DE GRANADA**



Doctorando: **Carlos San Miguel Méndez**

Directores: **Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara** y **Yiliam Fundora Suárez**.

Línea de investigación: Fisiopatología de las enfermedades médico-quirúrgicas

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD  
PÚBLICA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Carlos San Miguel Méndez  
ISBN: 978-84-9163-124-8  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/45099>

*“Pocos campos de la investigación han proporcionado tanta información básica y a la vez práctica, pocos han conseguido una unión tan estrecha de científicos básicos y clínicos bajo un objetivo común, y finalmente, también pocos han definido y estimulado tanto futuras investigaciones en diferentes áreas de la medicina como los programas de trasplante de órganos.”*

**Thomas E Starzl**

***The Puzzle People: Memoirs of a transplant surgeon. 1992.***

# ÍNDICE TESIS DOCTORAL

Índice Tesis Doctoral .....	3
Agradecimientos.....	5
Abreviaturas .....	7
Resumen.....	10
Abstract .....	15
Introducción .....	19
Epidemiología .....	19
Etiopatogenia.....	22
Virus hepatotropos .....	22
Obesidad y síndrome metabólico .....	22
Alcohol.....	23
Aflatoxinas .....	23
Otros.....	24
Estadificación de la enfermedad.....	24
Diagnóstico .....	29
Tratamiento .....	31
Trasplante hepático.....	31
Resección quirúrgica .....	33
Tratamientos neoadyuvantes .....	36
Consensos internacionales en el abordaje integral del hepatocarcinoma: Diagnóstico y terapéutico .....	39
Evaluación y manejo de los pacientes con HCC candidatos a TH .....	39
Criterios de lista de espera en pacientes cirróticos con HCC.....	41
Criterios de lista de espera en pacientes no cirróticos con HCC.....	43
Downstaging .....	44
Manejo de los pacientes en lista de espera .....	46
Papel del donante vivo en el TH por HCC.....	50
Manejo del postrasplante.....	52
Hipótesis y Justificación .....	54
Hypothesis and Justification.....	55
Objetivos .....	56

Objectives.....	57
Material y Métodos .....	58
Resultados.....	62
Discusión .....	71
Influencia del tiempo en lista de espera de trasplante hepático en la recidiva del carcinoma hepatocelular (Artículo original: <i>INFLUENCE OF WAITING LIST IN RECURRENCE DISEASE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA</i> ) .....	71
Papel de la quimioembolización transarterial en la infraestadificación de pacientes con carcinoma hepatocelular dentro de los Criterios de Milán (Artículo original: <i>ROLE OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION TO DOWNSTAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITHIN THE MILAN CRITERIA</i> ).....	82
Estrategias de inmunosupresión del Hospital Universitario Virgen de las Nieves en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (Artículo original: <i>IMMUNOSUPPRESSION STRATEGIES IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN VIRGEN DE LAS NIEVES UNIVERSITY HOSPITAL</i> ).....	90
Conclusiones.....	99
Conclusions.....	101
Referencias.....	102

# AGRADECIMIENTOS

No puedo creer que, después de tres años, haya conseguido finalmente terminar mi trabajo de Tesis Doctoral.

Parece que fue ayer cuando, como un niño pequeño, empezaba a descubrir el funcionamiento de uno de los órganos más complejos del cuerpo humano, el hígado, y aquella maravilla técnica que, a día de hoy, no deja de sorprenderme, el trasplante hepático.

Pero en estas líneas no podría comenzar de otra forma que agradeciendo profundamente TODO a Yiliam Fundora: no solo has descubierto mi inquietud científica, sino que me has enseñado a desempeñar la profesión más bonita del mundo y, como tú lo haces, siempre dando lo mejor de mí mismo. Gracias por ser mi directora, mi mentora, pero sobre todo, mi amiga. Sin ti nunca hubiera conseguido llegar hasta donde he llegado ni tener la ambición y las miras de luchar por aquello en lo que creo.

Nicolás Mendoza, mi otro gran director, muchísimas gracias por todo. Gracias, porque me has enseñado realmente qué es el método científico, y por tener siempre una palabra de apoyo en momentos de tensión y desconfianza. Este trabajo es sin duda de los tres.

Pero además de mis directores, mucha gente me ha acompañado en esta ardua aventura; gracias a mis compañeros del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, a todos. Desde el Dr. Ferrón, quién despertó mi interés por el trasplante hepático, hasta mis residentes (mayores y pequeños) por acompañarme en este largo, y a veces duro, proceso de formación.

Mención especial merece Alfonso Mansilla, siempre serás mi ejemplo a seguir.

También muchas gracias a París y a Londres. Las unidades de trasplante del Paul Brousse y del King's College han conseguido que termine de entender la complejidad del hepatocarcinoma y de la cirugía hepática. Creo que puedo decir con mucho orgullo que he aprendido de los mejores profesionales de toda Europa: Profesores Adam, Castaing, Cherqui, Heaton, Vílca-Meléndez, Menon,...y un especial cariño a Shirin Khorshandi. Gracias.

Por supuesto, este trabajo nunca hubiera llegado a su fin sin los inestimables consejos del Profesor Cuervas-Mons, antiguo Decano de mi facultad, en la Universidad Autónoma de Madrid, siempre será uno de los mejores profesores que he tenido. Gracias por ayudarme a convertirme en médico, y ahora en Doctor.

Tampoco puedo olvidarme de Pablo Palma que, a base de chascarrillos, ha conseguido que día a día me ponga más retos y no me conforme nunca con nada. Gracias por tus tardes de consejos en el despacho de CCR.

Gracias también al Dr. García Ureña que, aunque nos conozcamos desde hace poco, me ha transmitido rápidamente un claro ejemplo de constancia y superación. Ojalá algún día pueda seguir tus pasos.


Por supuesto, gracias a mi familia. Mamá, por confiar en mí y ayudarme a que me valore lo que merezco, ya sabes que a veces me cuesta...Papá, por estar siempre orgulloso de tu hijo, aunque no termines de entender bien todo lo que hago...y a mi Yaya. Gracias por todo, por hacer de mí un hombre, y ahora un auténtico Doctor.

Pitu, mi hermana, que has crecido tan rápido...No puedo más que estar orgulloso de ver hasta dónde has llegado. Estoy seguro de que llegarás muy lejos porque ningún escalón será lo suficientemente alto para impedir que triunfes: lo vales todo, mi Pato.

Javi y Mario, mis mejores amigos, mis hermanos. Gracias a los dos por estar siempre a mi lado, y ayudarme a ser mejor persona. Cada uno a vuestra manera, pero siempre indispensables en mi día a día. Pase lo que pase, ahí seguiremos.

Y por último, y por supuesto más importante, gracias a ti, Ana. Eres la mejor compañera que he podido elegir y, sin duda, esta Tesis es de los dos. Porque has compartido conmigo todo este duro proceso y, sin dudarlo un instante, siempre has creído en mí. Tus palabras de apoyo y tu sonrisa me dan fuerzas, me ayudan a seguir. Gracias por elegir pasar el resto de tu vida conmigo. Siempre seremos un gran equipo, el mejor.

Gracias, mil gracias a todos.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a horizontal line at the bottom, ending in a period.

Carlos San Miguel Méndez.

# **ABREVIATURAS** (por orden alfabético)

**AASLD** American Association for the Study of Liver Diseases

**ALPPS** Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy

**ASR\_E** Población estándar europea

**ASR\_W** Población estándar mundial

**BA** Basiliximab

**BCLC** Barcelona Clinic Liver Cancer.

**BS** Bridging strategy

**CAT** Coordinación Autonómica de Trasplante

**CM** Criterios de Milán

**CNIs** Inhibidores de calcineurina

**Cs** Corticosteroides

**CSA** Ciclosporina

**DM** Diabetes mellitus

**DS** Downstaging strategy

**EASL** European Association for the Study of the Liver

**EASP** Escuela Andaluza de Salud Pública

**ECA** Ensayo clínico aleatorizado

**EORTC** European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**EP** Embolización portal

**FDA** Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos

**HBV** Virus de la hepatitis B

**HCC** Carcinoma hepatocelular ó hepatocarcinoma

**HCV** Virus de la hepatitis C

**ICGR-15** Tasa de retención del verde de indocianina a los 15 min

**IL-2** Interleukina-2



**IMC** Índice de masa corporal

**IS** Inmunosupresor

**LDLT** Living donor liver transplantation

**LEQ** Lista de espera quirúrgica

**LT** Liver transplantation

**LWTR** Regiones con largos tiempos en LEQ

**MELD** Model for end-stage liver disease

**MMF** Mofetil micofenolato

**mRECIST** modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**NAFLD** Enfermedad del hígado graso

**NASH** Esteatohepatitis no alcohólica

**ONT** Organización Nacional de Trasplante

**OPTN** Organ Procurement and Transplant Network

**OR** Odds ratio

**PAI** Proceso Asistencial Integrado

**PET** Tomografía por emisión de positrones

**QETA** Quimioembolización transarterial

**RECICL** Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver

**ReTH** Retrasplante hepático

**RF** radiofrecuencia

**RHF** Remanente hepático funcional

**RM** Resonancia magnética

**ROC** Receiver Operating Curve

**RPC** Respuesta patológica completa

**RR** Riesgo relativo

**SETH** Sociedad Española de Trasplante Hepático

**SIR** Sirolimus

**SLE** Supervivencia libre de enfermedad

**SUV** Standardized Uptake Value

**SV** Supervivencia

**SWL** Surgery waiting list

**SWTR** Regiones con tiempos cortos en LEQ

**TA** Tacrolimus

**TACE** Transarterial chemoembolization

**TC** Tomografía computerizada

**TH** Trasplante hepático

**TLR** Tratamiento locorregional

**TNM** Tumor-node-metastasis staging system

**TORi** Mammalian target of rapamycin inhibitor

**UCSF** Criterios de la Universidad de San Francisco, California

**UNOS** United Network for Organ Sharing

**VEGF** Factor de crecimiento endotelial vascular

**αFP** Alfafetoproteína

# RESUMEN

El carcinoma hepatocelular ó hepatocarcinoma (HCC) constituye una de las cinco patologías neoplásicas malignas más frecuentes, de elevada morbi-mortalidad, y con una incidencia creciente en el mundo occidental en los últimos años por su asociación con los virus de las hepatitis B y C (HBV, HCV)(1).

La cirrosis hepática es el principal desencadenante de esta patología neoplásica, que a su vez puede venir condicionada por los virus hepatotropos; la obesidad y el síndrome metabólico; el alcohol; y la exposición a otras sustancias, como las aflatoxinas.

Hoy en día es aceptado por todos los grupos internacionales de trasplante hepático (TH) que el tratamiento del HCC debe hacerse bajo un enfoque multidisciplinar, formado por médicos especialistas: cirujanos hepáticos, hepatólogos, oncólogos, radiólogos (incluyendo radiólogos intervencionistas) y patólogos, fundamentalmente.

Para pacientes con HCC y cirrosis, el TH representa el tratamiento de elección, con excelentes resultados oncológicos y siendo curativo como tratamiento de la cirrosis hepática, ya que elimina tanto el tumor como el parénquima hepático enfermo (2).

## **Antecedentes que justifican la elaboración de esta Tesis Doctoral:**

El tiempo en lista de espera (LEQ) para el TH en los pacientes con HCC es crucial en la evolución de dicha enfermedad.

En este período de tiempo se puede experimentar un crecimiento del tumor más allá de los criterios aceptados para el TH, convirtiendo a estos pacientes en no subsidiarios de un tratamiento curativo.

La clasificación de los pacientes con HCC se hace siguiendo los Criterios de Milan (CM), entendiéndose que todo paciente que no cumpla dichos criterios no será subsidiario de optar al TH como tratamiento de su enfermedad.

De esta forma, la práctica de tratar a los pacientes con HCC mediante cirugía (resecciones hepáticas) o terapias locorregionales (estrategias neoadyuvantes), antes de entrar en LEQ ó

mientras están a la espera del TH, ha cobrado mucho interés y es ahora el estándar de tratamiento en la mayoría de centros de TH en todo el mundo (3).

Para estos pacientes, el riesgo de exclusión de la LEQ también puede reducirse mediante el tratamiento del tumor, con el fin de ralentizar su progresión.

Los tipos de tratamiento locorregional que se practican incluyen la quimioembolización transarterial (QETA) y técnicas de ablación estándar, tales como la ablación por radiofrecuencia y la inyección percutánea de etanol, elegidas de acuerdo a la clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (4).

La QETA consiste en la administración de un agente quimioterápico mediante un proceso de embolización arterial.

El tratamiento se administra generalmente a través de la arteria hepática, que se canaliza mediante un catéter introducido bajo anestesia local según la técnica de Seldinger. El desarrollo de esta técnica ha permitido incluso el tratamiento de tumores difusos de pequeño tamaño mediante la cateterización selectiva de pequeñas ramas de la arteria hepática común.

El objetivo de la QETA es producir la necrosis tumoral, al mismo tiempo que garantizar la mayor preservación de tejido hepático funcional (5).

Por otra parte, su utilización permite incluso aumentar la supervivencia de los pacientes con BCLC en estadio B (pacientes no trasplantables), una mediana de entre 16 y 20 meses (6).

La neoadyuvancia persigue, en el tratamiento del HCC, tres propósitos fundamentales: el control de la enfermedad hepática de los pacientes con perspectivas de largos tiempos en LEQ de TH, identificar aquellos pacientes que presentan más posibilidades de progresión de enfermedad, y equilibrar la priorización en lista de espera de candidatos a TH (HCC y no-HCC) (1).

Actualmente, existen nuevas líneas de investigación que postulan cómo el empleo de estas técnicas permiten mejorar la respuesta, a nivel de recidiva de la enfermedad neoplásica (local o a distancia), en pacientes trasplantados.

El uso de estrategias neoadyuvantes como terapias puente a la cirugía, *“bridging”*, disminuye las tasas de exclusión de LEQ por progresión de enfermedad y la tasa de recurrencia postoperatoria (7).

El otro uso de estas terapias se hace en relación a disminuir la carga tumoral de pacientes que inicialmente no cumplen criterios para tratarse mediante TH, son las estrategias “*downstaging*”, que consiguen rescatar pacientes inicialmente no quirúrgicos.

Los resultados de supervivencia a 5 años de los pacientes sometidos a TH después de estrategias *downstaging* con éxito deben ser similares a los de los pacientes trasplantados siguiendo inicialmente los CM (8).

El principal problema para una amplia aplicación del TH no es ya la necesidad de los avances quirúrgicos, farmacológicos o habilidades del cirujano en sí, sino que es la escasez de donantes la que limita su aplicabilidad. Incluso en países con altas tasas de donación, como España, el exceso de candidatos induce una expansión constante de las indicaciones y del tiempo que los pacientes pasan en la lista de espera y de su probabilidad de progresión de enfermedad y por tanto de muerte a la espera (9).

#### **Hipótesis y justificación:**

En el desarrollo de esta Tesis Doctoral, presentamos los resultados de la serie de pacientes trasplantados hepáticos por HCC en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada (Hospital Universitario Virgen de las Nieves), entre los períodos de 2002-2013 para tratar de justificar el papel de la neoadyuvancia (referida como tratamiento mediante QETA) en el tratamiento de los pacientes en lista de espera de TH, mediante estrategias “*bridging*” y “*downstaging*”.

Así mismo, pretendemos valorar si existen además de ésta, otras variables pronósticas de resultados del tratamiento, así como determinantes de recidiva de enfermedad neoplásica, local o a distancia, como se han planteado en las distintas líneas de investigación que existen a este respecto.

#### **Objetivos:**

Planteamos un objetivo triple en el desarrollo de esta Tesis Doctoral, basado en nuestra experiencia en el tratamiento del hepatocarcinoma mediante trasplante hepático:

Valorar la influencia del tiempo en LEQ en la recidiva de enfermedad hepática en pacientes TH por HCC.

Evaluar la eficacia del tratamiento neoadyuvante (mediante QETA) en lista de espera para comprobar si determina mejor pronóstico en los pacientes trasplantados, a nivel de resultados y de recidiva de enfermedad neoplásica (local o a distancia).

Valorar la influencia del tratamiento médico inmunosupresor en la generación de eventos adversos post-tratamiento: recidiva, éxitus.

### **Material y métodos:**

Para la elaboración de esta Tesis Doctoral hemos realizado un estudio observacional, retrospectivo, que incluye todos los pacientes trasplantados hepáticos por HCC en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada (Hospital Universitario Virgen de las Nieves), en el período comprendido entre los años 2002 a 2013 (ambos inclusive).

Para la elaboración de este estudio, hemos recogido variables epidemiológicas; de etiología y diagnóstico de HCC; de tratamiento quirúrgico del mismo; histopatológicas; temporales y de evolución de enfermedad; y farmacológicas.

Hemos realizado análisis estadísticos bivariantes (test de Chi Cuadrado de Pearson y test de McNemar) y multivariantes (tests de regresión logística binaria) para analizar las variables cualitativas y cuantitativas descritas, según ha correspondido a la naturaleza de las variables. Así mismo, se han realizado estudios de SV mediante el test de Kaplan-Meier. La significación estadística se ha considerado siempre como  $p < 0.05$ .

### **Resultados:**

Los Resultados de esta Tesis Doctoral están basados en los propios obtenidos de la publicación de tres artículos de investigación; a saber:

INFLUENCIA DEL TIEMPO EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA RECIDIVA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (Artículo original: *INFLUENCE OF WAITING LIST IN RECURRENCE DISEASE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA*)

PAPEL DE LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL EN LA INFRAESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR DENTRO DE LOS CRITERIOS DE MILAN (Artículo original: *ROLE OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION TO DOWNSTAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITHIN THE MILAN CRITERIA*)

ESTRATEGIAS DE INMUNOSUPRESIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (Artículo original: *IMMUNOSUPPRESSION STRATEGIES IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN VIRGEN DE LAS NIEVES UNIVERSITY HOSPITAL*).

### **Conclusiones:**

Los pacientes que pasan un tiempo en LEQ inferior a seis meses, tienen hasta casi seis veces más riesgo de experimentar recidiva del HCC. Esta afirmación se basa en el cambio de priorización que ha existido en los pacientes con HCC en LEQ en nuestra comunidad autónoma, que ha determinado que los pacientes con peor pronóstico hayan sido trasplantados antes en el tiempo.

El tratamiento neoadyuvante, expresado como tratamiento locorregional mediante QETA, es eficaz tanto en la realización de estrategias “bridging” como estrategias “downstaging”. Nuestro grupo recomienda la utilización de la QETA para pacientes con HCC en LEQ de TH, independientemente del tiempo previsto en LEQ, dado que no podemos predecir con exactitud la evolución de dichos enfermos.

El éxito de la inmunosupresión en los pacientes trasplantados por HCC radica en la individualización del tratamiento. No hemos encontrado diferencias en nuestro estudio en el desarrollo de recidiva de enfermedad de HCC (ni en forma de metástasis hepáticas ni extra-hepáticas).

A pesar de nuestros resultados, esta Tesis Doctoral presenta limitaciones en su metodología, entre las que se encuentran las características del propio estudio por ser un estudio retrospectivo con un limitado tamaño muestral. Actualmente, nuestro grupo trabaja en futuras investigaciones para obtener resultados más concluyentes en el estudio diagnóstico y terapéutico del HCC y sus resultados mediante TH.

# ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma or hepatocarcinoma (HCC) is one of the five most frequent neoplastic diseases, with high morbidity and mortality rates and an increasing incidence in the developed world due to its association with hepatitis B (HBV) and C (HCV) virus (1).

Hepatic cirrhosis is the main trigger of this neoplastic disease, whose development can also be promoted by hepatotropic viruses, obesity, the metabolic syndrome, alcohol consumption, and exposure to aflatoxins, among other substances.

It is accepted by liver transplantation (LT) societies worldwide that HCC treatment should be multidisciplinary, involving liver surgeons, hepatologists, oncologists, radiologists (including interventional radiologists), and pathologists, among others.

LT is the treatment of choice for HCC and cirrhosis. It has achieved excellent oncologic outcomes and is a healing treatment for hepatic cirrhosis, eliminating both the tumor and the diseased hepatic parenchyma (2).

## **Background**

The time on the surgery waiting list (SWL) for LT is critical for HCC patients because the tumor may grow during this period to a size at which this surgery is contraindicated, meaning that the patients can no longer benefit from this healing therapy.

HCC patients are classified according to the Milan Criteria, and it is understood that patients who do not meet these criteria cannot be candidates for LT.

Consequently, there has been major interest in the treatment of HCC patients with surgery (liver resections) or locoregional therapies (neoadjuvant strategies) before entering the SWL or while awaiting LT, and this is now the standard approach in most LT centers worldwide (3).

The risk of exclusion from the SWL can also be reduced by treatment to reduce progression of the tumor.

Locoregional treatments include transarterial chemoembolization (TACE) and standard resection, including resection by radiofrequency and percutaneous ethanol injection, selected according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification (4).



In TACE, a chemotherapeutic agent is administered by arterial embolization, generally using the hepatic artery, which is catheterized under local anesthesia by the Seldinger technique. This technique permits the treatment of small diffuse tumors by selective catheterization of small branches of the common hepatic artery.

The objective of TACE is to produce tumor necrosis and improve the preservation of functional liver tissue (5). It has been found to increase the survival of patients with stage B BCLC (non-transplantable patients) by a mean of 16-20 months (6).

The three main purposes of the neoadjuvant treatment of HCC patients are: to control the hepatic disease of patients likely to spend a prolonged time on the SWL for LT; to identify those with a greater likelihood of disease progression; and to produce a balanced SWL prioritization for HCC and non-HCC candidates for LT (1).

New research lines postulate that the utilization of these techniques improves the response of transplanted patients in terms of recurrence (local or distant) of their neoplastic disease.

Neoadjuvant treatments are applied as a pre-surgical “bridging” strategy to decrease the risk of SWL exclusion due to disease progression and diminish postoperative recurrence rates (7).

They are also applied as a “downstaging” strategy to reduce the tumor load in patients who do not meet LT criteria, rescuing patients who are initially non-surgical.

Five-year survival outcomes in patients who undergo LT after successful downstaging should be similar to those in patients who initially meet the Milan Criteria (8).

The main obstacle to the widespread application of LT is the scarcity of donors rather than a lack of skilled surgeons or a need for surgical and pharmacological advances. Even in countries with high donation rates, such as Spain, the excess of candidates over donors produces a constant expansion of indications and prolongs the time spent by patients on waiting lists, increasing the likelihood of disease progression and death before the surgery (9).

### **Hypothesis and justification**

The hypothesis of this Doctoral Thesis was that the neoadjuvant treatment of HCC patients, based on TACE and applied in both bridging and downstaging strategies, may improve liver

transplantation outcomes (overall and disease-free survival) and that other variables may also positively influence these outcomes, including the improved management of patients on LT waiting lists and the application of immunosuppressive treatments.

### **Objectives**

The objectives of this thesis, based on our experience of LT in HCC patients, were:

To assess the influence of SWL time on hepatic disease recurrence in HCC patients treated with LT.

To evaluate the effectiveness of neoadjuvant treatment (TACE) to improve the prognosis of HCC patients on the SWL in terms of LT outcome and local or distant recurrence of their neoplastic disease.

To assess the influence of immunosuppressive treatment on adverse post-LT events (recurrence, death).

### **Material and methods**

An observational retrospective study was conducted of all patients undergoing LT for HCC in the University Hospital Complex of Granada (Virgen de las Nieves University Hospital) between January 2002 and December 2013.

Information was gathered in all patients on: socio-demographic variables; HCC etiology and diagnosis; HCC surgical treatment; histopathological data; time course of the disease development; and pharmacological data.

Bivariate (Pearson's Chi Square test and McNemar's test) and multivariate (binary logistic regression tests) statistical analyses were conducted for the qualitative and quantitative variables accordingly. The Kaplan-Meier test was applied for survival analysis.  $P < 0.05$  was considered significant in all tests.

## **Results**

The results of this Doctoral Thesis are based on the findings published in this three original articles:

INFLUENCE OF WAITING LIST IN RECURRENCE DISEASE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.

ROLE OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION TO DOWNSTAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITHIN THE MILAN CRITERIA.

IMMUNOSUPPRESSION STRATEGIES IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN VIRGEN DE LAS NIEVES UNIVERSITY HOSPITAL.

## **Conclusions**

Patients on the SWL for less than six months have an almost six-fold higher risk of HCC relapse. This is attributable to the change in LT waiting list prioritization for patients with HCC in our autonomous community, resulting in an earlier transplantation for patients with a worse prognosis.

Neoadjuvant locoregional treatment with TACE is effective in both bridging and downstaging strategies. Our group recommends the use of TACE for patients with HCC on the SWL for LT, regardless of the anticipated waiting time, because progression of the disease cannot be precisely predicted in these patients.

The success of immunosuppression in transplanted HCC patients resides in the individualization of treatments. Our experience with immunosuppressive treatment revealed no differences in the rates of HCC recurrence.

Limitations of this study include its retrospective nature and the limited sample size. Our group is currently engaged in further research to obtain more conclusive results on HCC diagnosis and therapy and the outcomes of LT in these patients.

# INTRODUCCIÓN

## EPIDEMIOLOGÍA

El **carcinoma hepatocelular ó hepatocarcinoma (HCC)** constituye una de las cinco patologías neoplásicas malignas más frecuentes, de elevada morbi-mortalidad, y con una incidencia creciente en el mundo occidental en los últimos años por su asociación con los virus de las hepatitis B y C (HBV, HCV)(1).

No obstante, a pesar del continuo desarrollo de terapias innovadoras contra el cáncer en los últimos años, podría considerarse como un ejemplo frustrante en el tratamiento del mismo, dado que el creciente número de casos nuevos que se diagnostican cada año es casi igual al número de muertes por esta enfermedad(10).

Se ha registrado un aumento de la incidencia anual de HCC en los Estados Unidos, de un 5.4% del 2002 al 2006, respectivamente, convirtiéndolo en uno de los cuatro tumores malignos con una tasa de crecimiento más elevada(11,12).

La supervivencia (SV) global a los 5 años inferior al 12%, y el aumento de hasta tres veces en la incidencia de HCC desde 1975 hasta 2007 en ambos sexos, hizo del HCC la causa más rápida de aumento de muerte relacionada con cáncer en los Estados Unidos (13).

El Registro de Cáncer de Granada, provincia andaluza objeto de nuestro estudio, en colaboración con la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), presenta en su archivo datos de una incidencia de HCC de 39 casos, en ambos sexos, registrados en el período de tiempo comprendido entre 2008-2012 (último período registrado, dado que se realiza con un intervalo de cinco años) (Fig 1). Este dato representa una tasa de incidencia bruta de 1.4 casos por 100.000 habitantes, y unas tasas estandarizadas de 1.3 y 1 por 100.000 habitantes, poblaciones estándar europea (ASR-E) y mundial (ASR\_W), respectivamente. El riesgo de presentar HCC a lo largo de la vida (tasa acumulativa de 0 a 75 años) durante el último período analizado por la EASP es por tanto del 0.1% en ambos sexos. Por el contrario, si comparamos esta tendencia con el período estudiado veinte años antes, se aprecia comparativamente una disminución temporal en las tasas de incidencia bruta del 22%, dato importante que probablemente pueda ser explicado por el mayor desarrollo de las estrategias de cribado en los pacientes cirróticos en nuestra provincia y en todo el territorio nacional (Fig 2).

## Incidencia de carcinoma hepatocelular. Granada, 2008-2012

	Casos	T bruta	ASR_E	ASR_W	T ACUM* (0-74 años)
<b>Hombres</b>	32	1,4	1,3	1,0	0,1
<b>Mujeres</b>	7	0,3	0,3	0,2	0,0
<b>Ambos Sexos</b>	39	0,9	0,8	0,6	0,1

\* Tasas por 100 hab.

Fuente: Registro de Cáncer de Granada. EASP.

Fig 1. Incidencia de carcinoma hepatocelular en la provincia de Granada (2008-2012). Datos ofrecidos por la Escuela Andaluza de Salud Pública y el Registro de Cáncer de Granada.

## Incidencia media anual del carcinoma hepatocelular. Granada, 1985-89 y 2008-12

Nº casos, tasas brutas, estandariz. x 100.000 hab. y % cambio

	Casos		T bruta		ASR_E		ASR_W		T ACUM* (0-74 años)	
	1985-89	2008-12	1985-89	2008-12	1985-89	2008-12	1985-89	2008-12	1985-89	2008-12
<b>Hombres</b>	36	32	1,9	1,4	2,1	1,3	1,5	1,0	0,2	0,1
<b>PTC (%)</b>		-11,1		-24,3		-36,9		-35,6		-34,7
<b>Mujeres</b>	7	7	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2	0,0	0,0
<b>PTC (%)</b>		0,0		-13,2		-21,4		-14,0		-37,8
<b>Ambos Sexos</b>	43	39	1,1	0,9	1,1	0,8	0,8	0,6	0,1	0,1
<b>PTC (%)</b>		-9,3		-22,0		-32,6		-30,4		-34,1

\* Tasas por 100 hab.

Fuente: Registro de Cáncer de Granada. EASP.

Fig 2. Incidencia media anual del carcinoma hepatocelular en la provincia de Granada. Datos ofrecidos por la Escuela Andaluza de Salud Pública y el Registro de Cáncer de Granada.

De forma global, más de 748000 nuevos casos de HCC son diagnosticados cada año mundialmente, dato que representa el 9,2% de todos los casos nuevos de cáncer en todo el mundo (7,9% en hombres; 3,7% en las mujeres) (14).

Además, el HCC constituye una importante carga para los sistemas de salud de los países en vías de desarrollo; esto es debido a que en algunos países la tasa de incidencia de HCC puede llegar a alcanzar valores hasta 100 veces mayores que en países desarrollados (15). Tal es el caso de África Subsahariana y Asia Oriental, con una incidencia de aproximadamente 20 por cada 100000 habitantes, teniendo en cuenta además la cantidad de casos que pasan desapercibidos o que no son registrados como diagnósticos de HCC (13).

En estos países, la principal causa de HCC es la transmisión del HBV al nacimiento, lo que hace que su diagnóstico se establezca aproximadamente una década antes de lo que lo hace en los países desarrollados, en los que por el contrario la principal causa de HCC es la transmisión del HCV (13). Por otra parte, los países mediterráneos presentan una tasa intermedia de incidencia, con aproximadamente 10-20 casos por cada 100000 habitantes. América del Norte y América del Sur presentan las tasas más bajas, con aproximadamente 5 casos por cada 100000 habitantes, pese a estar aumentando también su incidencia de forma exponencial (13).

Respecto a la edad de presentación, también existen diferencias en ambos contextos geográficos mundiales, dado que en los países desarrollados se presenta a los 60 años aproximadamente, mientras que en los países en vías de desarrollo no es excepcional encontrar casos con 30 años (16).

Existe una predominancia del sexo masculino en el desarrollo del HCC, con una ratio de 4:1 en los países subdesarrollados y de 2:1 en los países desarrollados (14–16).

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se hace en estadios avanzados de la enfermedad, lo que determina que sólo pueda realizarse un tratamiento de soporte para estos pacientes. Sin embargo en Asia, dada la mayor adherencia a los sistemas nacionales de vigilancia sanitaria, se hace un mayor número de diagnósticos iniciales en estadios precoces de la enfermedad, lo que permite identificar a más pacientes susceptibles de tratarse con intención curativa (17,18).

La relevancia por tanto de esta enfermedad es, entre otras, el problema sociosanitario global que determina, dado el desequilibrio existente en el acceso a los sistemas de salud de los distintos países, con coberturas sanitarias, estrategias de cribado y tratamientos completamente diferentes y desiguales.

## **ETIOPATOGENIA**

### **VIRUS HEPATOTROPOS**

En España y los países desarrollados, la incidencia de hepatitis virales agudas disminuyó drásticamente en los últimos 20 años debido a la mejora de las condiciones higiénicas, los programas de vacunación sistemática frente al virus de la hepatitis A y HBV en niños, adolescentes y grupos de riesgo, y al cribado sistemático de los donantes de sangre para HBV y HCV. Sin embargo, la epidemiología de las infecciones por HBV, HCV y virus de la hepatitis D, ha cambiado de forma significativa en los últimos años en toda la Unión Europea debido principalmente a la inmigración, a la disminución de la transmisión por transfusiones y al mantenimiento de la transmisión, especialmente del HCV, en los grupos de riesgo(19).

El HCV es un factor bien establecido de desarrollo del HCC (20). Actualmente, 170 millones de personas se encuentran infectadas en todo el mundo con este virus (21), con una prevalencia que se distribuye en base al modo de transmisión, de la siguiente manera: adictos a drogas por vía parenteral (60-90%), hemofílicos (50-70%), pacientes hemodializados (15-60%) y transfusiones sanguíneas anteriores al año 1991 (5-10%) (22).

Hasta un 25% de estos pacientes con infección crónica por HCV desarrollarán cirrosis hepática, que aproximadamente a los 20 años del diagnóstico podrá constituir un HCC (21,22).

Por otra parte, hasta un 55% de los pacientes con HCC presentan infección por HBV (14). Existen aproximadamente 400 millones de personas infectadas con este virus en todo el mundo, de los cuales un 25% podrán desarrollar posteriormente un HCC, mecanismo de infección propio de los países subdesarrollados, como se ha descrito anteriormente (10,14).

### **OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO**

En Granada, el 21,92% de la población tiene obesidad, lo que supone que, con 917.297 habitantes según el último dato publicado por el INE, 201.297 granadinos son obesos. Una cifra superior a la media andaluza, donde el dato de obesidad es del 18,7%, tres puntos menos.

La epidemia de la obesidad y el síndrome metabólico, no sólo en los Estados Unidos, sino también en Asia, tienden a convertirse en una de las principales causas del aumento exponencial a largo plazo en la incidencia del HCC (10).

Un meta-análisis reciente demostró que el riesgo relativo de desarrollo de HCC es de 1.17 (IC del 95%: 1.02 a 1.34) para los pacientes que tenían sobrepeso [índice de masa corporal (IMC) 25 a 30 kg/m<sup>2</sup>] y de 1.89 (IC 95%: 1.51 a 2.36) en aquellos que eran obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) (23).

La obesidad está presente en todos los casos de diagnóstico de la recientemente descrita enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis y HCC (24,25).

Hoy en día, en los países desarrollados, el riesgo de desarrollar HCC en pacientes cirróticos NASH desafía incluso el riesgo de desarrollar HCC en pacientes cirróticos por HCV (26).

## **ALCOHOL**

El alcohol sigue siendo el problema más acuciante en Granada respecto al consumo de drogas. En 2008, 534 personas acudieron para pedir ayuda por su adicción a esta droga legal en los nueve centros de tratamiento de la Diputación repartidos por la provincia. De ellos, 462 (el 84%) eran hombres y 82, mujeres.

El abuso de alcohol, sobre todo a partir de los 10 años de consumo, determina un riesgo relativo de hasta 5 veces de desarrollar HCC (27).

Es más común en América (32% de los casos de HCC en los Estados Unidos) (27) y Europa Occidental (45% de los casos en Italia (28)), aunque la incidencia está aumentando también en Asia (13).

## **AFLATOXINAS**

Las aflatoxinas son producidas por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, y presentan propiedades carcinogénicas, peligrosas para los seres humanos (29,30).

Existen determinadas poblaciones con un mayor riesgo de exposición a estas toxinas; son los países de climas tropicales o subtropicales, con malas condiciones en la elaboración y dispensación de alimentos. Estos pacientes constituyen del 4.6 al 28.2% de todos los casos por HCC (30).



## OTROS

La sobrecarga de hierro en la dieta (31), la hemocromatosis hereditaria (32), el consumo de tabaco (33), y la obstrucción membranosa de la vena cava inferior (34), son otras causas descritas de HCC menos frecuentes (Fig 3).

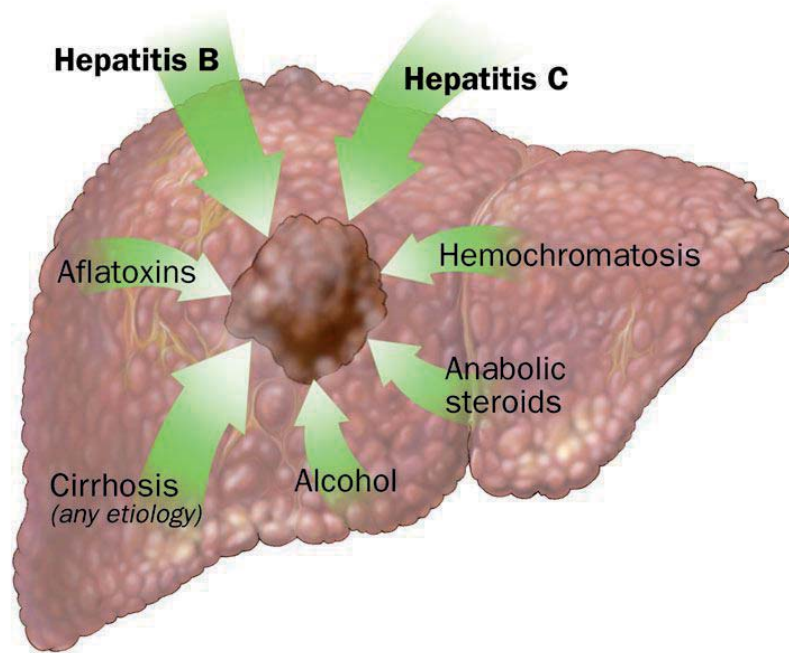


Fig 3. Etiopatogenia del HCC (Imagen extraída del sitio web [http://www.40principalesenfermedades.com/principales\\_enfermedades/informacion/159.html](http://www.40principalesenfermedades.com/principales_enfermedades/informacion/159.html)).

## ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Desde el año 1984, se han desarrollado nueve sistemas de clasificación diferentes para estadificar y evaluar el HCC.

El sistema de estadificación de Barcelona, conocido como *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC), divide a los pacientes con HCC en cinco estadios (0, A, B, C y D), que se distinguen en función de la clasificación de Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática. Ésta se basa en el grado de ascitis que presenta el paciente, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía (Figs 4 y 5).

BCLC se ha constituido con el tiempo como el sistema de estadificación más útil para guiar las decisiones de tratamiento del HCC (Fig 6).

Parámetros	Puntos Asignados		
	1	2	3
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve	Moderada
<b>Bilirrubina, mg/dL</b>	</=2	2-3	>3
<b>Albúmina, g/dL</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Tiempo de Protrombina</b> *Segundos sobre el control *INR	1-3 <1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
<b>Encefalopatía</b>	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
<b>A: enfermedad bien compensada</b>	5-6	100	85
<b>B: compromiso funcional significativo</b>	7-9	80	60
<b>C: enfermedad descompensada</b>	10-15	45	35

Fig 4. Clasificación o escala de Child-Pugh.

GRADO	CARACTERÍSTICAS
<b>I</b>	Euforia o ansiedad. Leve falta de atención. Deterioro del desempeño de adición.
<b>II</b>	Letargia o apatía. Desorientación mínima en tiempo o lugar. Cambio sutil de personalidad. Comportamiento inapropiado. Deterioro del desempeño de sustracción.
<b>III</b>	Somnolencia a semiestupor, pero respuesta verbal a estímulo. Confusión. Desorientación grosera.
<b>IV</b>	Coma.

Fig 5. Clasificación clínica de la encefalopatía hepática según los criterios de West Haven.

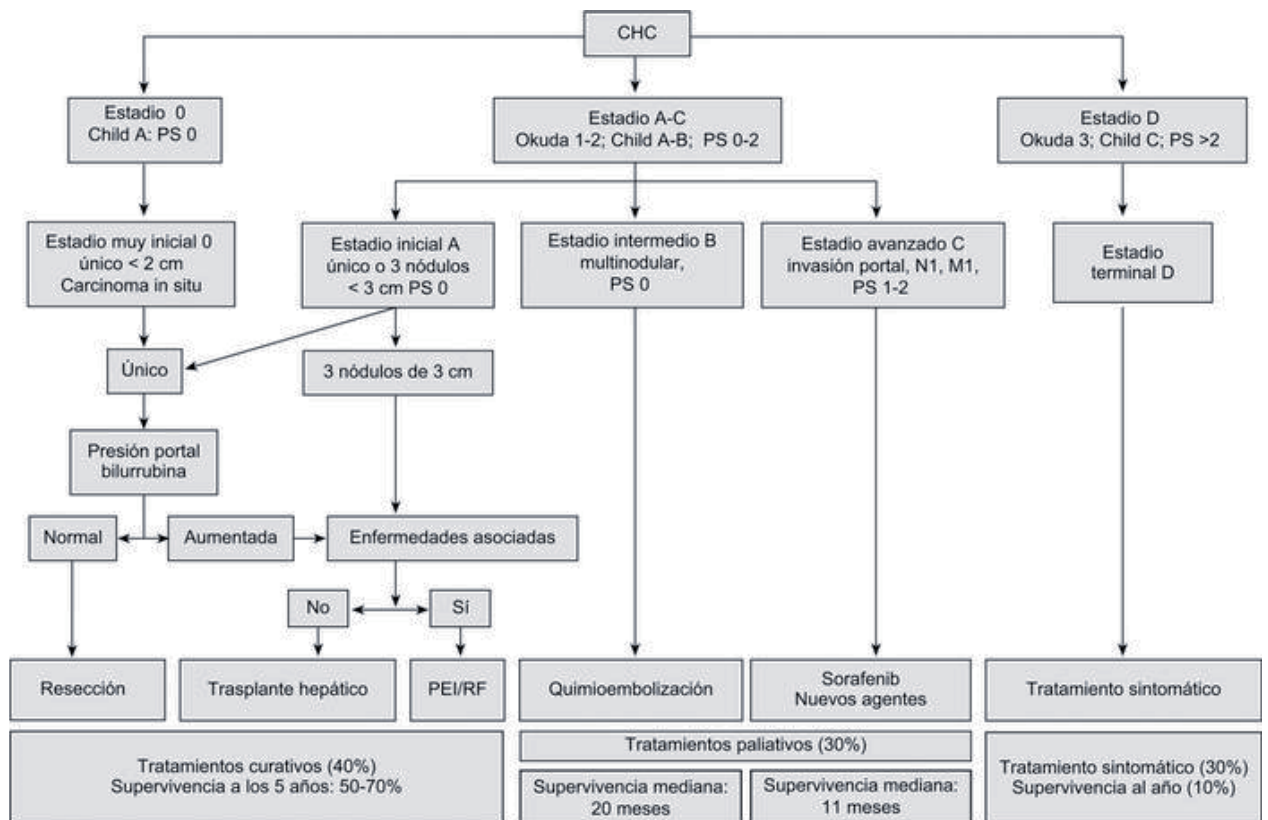


Fig 6. Barcelona Clinic Liver Cancer staging system [Imagen extraída de REFERENCIA (35)].

BCLC se basa en el análisis de estudios independientes en diferentes situaciones clínicas de la enfermedad. Incluye variables pronósticas relacionadas con el estadio del tumor, el estadio funcional del hígado, el estado general de la salud o “performance status”, todo ello junto con variables de tratamiento, obtenidas a partir de estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Este sistema permite, por lo tanto, correlacionar el estadio del tumor con el tratamiento más apropiado a tal efecto, estimando además la esperanza de vida asociada a la opción terapéutica (8).

BCLC se ha validado externamente por numerosos estudios, convirtiéndose en un sistema universal de estadificación de HCC, avalado por la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) y por la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD).

No obstante, han surgido estudios que han planteado conflictos con la aplicabilidad de BCLC (36), determinando las limitaciones que se enumeran a continuación (Fig 7):

### Sistema de estadificación BCLC...

1. No considera la localización de los nódulos, lo que determina la resecabilidad del tumor.
2. No tiene en cuenta la etiología de la cirrosis.
3. Está basado en variables determinadas en el momento del diagnóstico, y por lo tanto no considera que éstas pueden modificarse a lo largo del tiempo.
4. No considera el trasplante hepático para pacientes con HCC y cirrosis Child C que cumplan criterios de Milán.
5. No refleja las contraindicaciones a la realización de quimioembolización transarterial.
6. Recomienda la resección hepática en pacientes con un único nódulo y ausencia de hipertensión portal en estadios BCLC 0 y A; sin embargo, probablemente la hipertensión portal podría no afectar la supervivencia en pacientes resecados.
7. Recomienda la resección hepática en pacientes con estadios BCLC 0 y A; sin embargo, en pacientes seleccionados, la resección hepática está asociada a mejoras en la supervivencia incluso en estadios más avanzados de enfermedad.
8. No considera la secuenciación de distintos tratamientos o la combinación de éstos.
9. El estadio intermedio BCLC B incluye una población muy heterogénea en cuanto a carga tumoral y a función hepática.
10. No considera otras opciones de tratamiento más allá de sorafenib en pacientes con estadio avanzado BCLC C y *performance status* 1.
11. No es un sistema de clasificación favorable para los pacientes no cirróticos.

Fig 7. Limitaciones al sistema de estadificación BCLC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (36)].

Estos estudios plantean como principio general que el tratamiento y abordaje del HCC debería individualizarse en comités oncológicos multidisciplinares, y no basarse exclusivamente en unas guías.

Por lo tanto, aunque se constituye como el sistema de estadificación más completo, ni éste ni ninguno de los otros múltiples sistemas que se han planteado han conseguido ser universalmente aceptados, tal y como refleja la AASLD, razón por la que seguirá siendo tema de estudio en futuros consensos internacionales.

Por otra parte, la clasificación *Tumor-Node-Metastasis (T) staging system* del *American Joint Committee* y de la Unión Internacional contra el Cáncer, ha sido tradicionalmente empleada para intentar establecer el pronóstico después de la cirugía y para seleccionar los pacientes subsidiarios de tratamiento adyuvante (Fig 8).

TUMOR	
<b>TX</b>	Tumor primario que no puede ser valorado.
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario.
<b>T1</b>	Tumor solitario sin invasión vascular.
<b>T2</b>	Tumor solitario con invasión vascular o tumores múltiples, ninguno mayor de 5 cm.
<b>T3a</b>	Tumores múltiples, con al menos uno los nódulos con tamaño mayor a 5 cm.
<b>T3b</b>	Tumores de cualquier tamaño que infiltran una rama principal de la porta o una vena suprahepática.
<b>T4a</b>	Tumor o tumores con invasión directa de órganos vecinos diferentes de la vesícula biliar o con perforación en el peritoneo visceral.

ADENOPATÍAS	
<b>NX</b>	Ganglios regionales no valorables.
<b>N0</b>	Sin metástasis ganglionares.
<b>N1</b>	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

METÁSTASIS	
<b>MX</b>	Metástasis a distancia no valorable.
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia.
<b>M1</b>	Con metástasis a distancia.

ESTADIO	
<b>0</b>	Tis, N0, M0.
<b>I</b>	T1, N0, M0.
<b>II</b>	T2, N0, M0.
<b>IIIA</b>	T3a, N0, M0.
<b>IIIB</b>	T3b, N0, M0.
<b>IIIC</b>	T4, N0, M0.
<b>IVA</b>	T1 a T4, N1, M0.
<b>IVB</b>	Cualquier T y N, M1.

GRADO HISTOLÓGICO	
<b>GX</b>	No valorado.
<b>G1</b>	Bien diferenciado.
<b>G2</b>	Moderadamente diferenciado.
<b>G3</b>	Pobrementemente diferenciado.
<b>G4</b>	Indiferenciado.

FIBROSIS	
<b>F0 (0-4)</b>	Sin fibrosis a fibrosis moderada.
<b>F1 (5-6)</b>	Fibrosis grave a cirrosis.

Fig 8. Clasificación TNM del HCC.

## DIAGNÓSTICO

Actualmente, el diagnóstico del HCC se establece dentro de los programas nacionales de vigilancia de los países desarrollados, mientras que su diagnóstico como enfermedad avanzada sintomática sigue siendo la característica más frecuente en los países subdesarrollados (37).

La AASLD y las guías europeas recomiendan hacer un estudio de cribado ecográfico a los pacientes cirróticos cada 6 meses. Si en alguno de estos estudios se identificara alguna lesión sospechosa, se indicará la realización de una tomografía computerizada (TC) multicorte (38).

Los nódulos de HCC muestran un patrón vascular típico en TC y resonancia magnética (RM) de hipervascularidad en fase arterial y lavado portal precoz (39) (Fig 9).

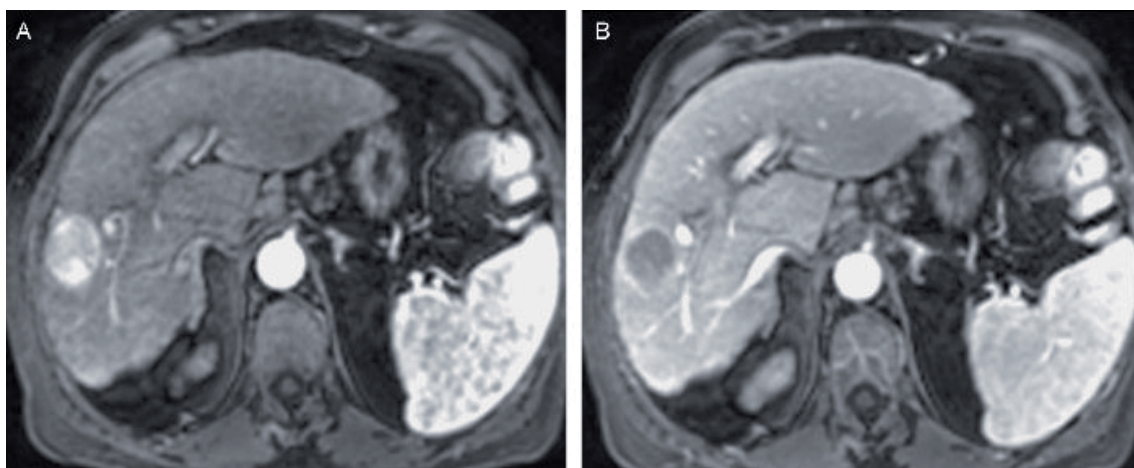


Fig 9. Patrón vascular típico de HCC. Estudio RM dinámico. A) Fase arterial, la lesión se realza intensamente en relación al hígado de vecindad. B) Fase portal, el nódulo lava su contraste más rápidamente que el hígado circundante [Imagen extraída de REFERENCIA (39)].

Aunque la utilización del TC multicorte es el procedimiento más estandarizado, se ha demostrado que la RM permite la mejor caracterización de las lesiones nodulares, especialmente para lesiones de <20 mm (40).

La tomografía por emisión de positrones (PET) no muestra actualmente datos suficientes para generalizar su utilización en el diagnóstico (7).

En cuanto a los pacientes que presenten nódulos <1cm, se recomienda la repetición de un estudio ecográfico a los 3 meses (38) (Fig 10).

Por otra parte, se requiere una biopsia sólo si la imagen no es concluyente para lesiones menores de 2 cm, o si muestra un patrón atípico para lesiones mayores de 2 cm cuando el nivel de alfa feto-proteína ( $\alpha$ FP) no es elevada (38).

Sin embargo, es importante considerar que la toma de biopsias lleva implícito un riesgo de aproximadamente un 2% de siembra del tumor (41), y que la tasa de falsos negativos puede ser mayor del 10% para lesiones pequeñas (42).

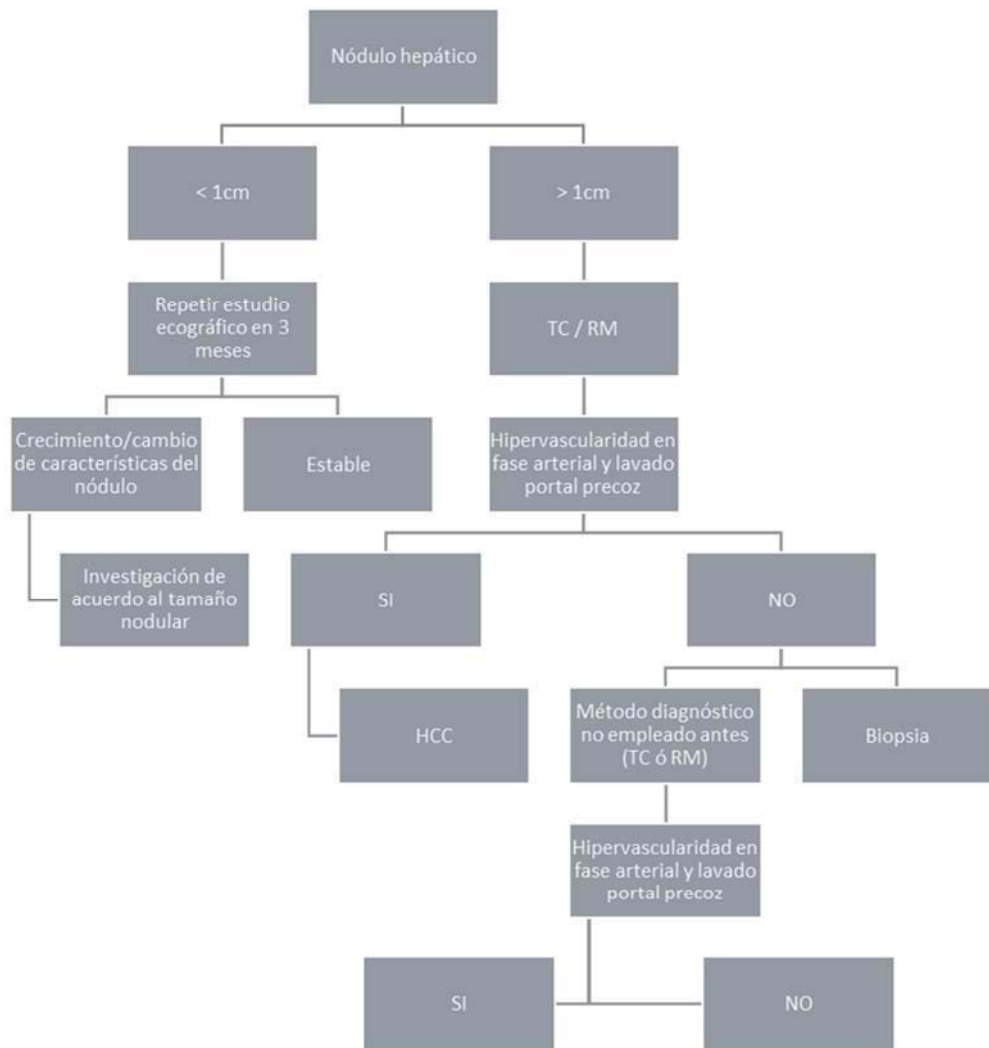


Fig 10. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de un nódulo de HCC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (38)].

## TRATAMIENTO

Hoy en día es aceptado por todos los grupos internacionales de trasplante hepático (TH) que el tratamiento del HCC debe hacerse bajo un enfoque multidisciplinar, formado por médicos especialistas: cirujanos hepáticos, hepatólogos, oncólogos, radiólogos (incluyendo radiólogos intervencionistas) y patólogos, fundamentalmente.

Este enfoque es importante no sólo para decidir entre las diferentes estrategias de tratamiento oncológico del HCC, sino también debido a la complejidad de la enfermedad (enfermedad hepática crónica en combinación con enfermedad neoplásica) y debido a la coexistencia de gran cantidad de terapias potencialmente eficaces.

Por otra parte, es importante también destacar la complejidad de la protocolización del tratamiento del HCC, dado que el nivel de evidencia para ciertas modalidades de tratamiento se limita a estudios de cohortes y sólo existen unos pocos ECAs (10).

## TRASPLANTE HEPÁTICO

Para pacientes con HCC y cirrosis, el TH representa el tratamiento de elección, con excelentes resultados oncológicos y siendo curativo como tratamiento de la cirrosis hepática, ya que elimina tanto el tumor como el parénquima hepático enfermo (2).

Además, en este momento, la supervivencia a 1 y a 5 años excede el 85% y el 70%, respectivamente, en la mayoría de los centros (43,44).

La revolución del TH como tratamiento del HCC surge con Vincenzo Mazzaferro, científico cirujano que se planteó en 1996 que el tratamiento del HCC estaba viéndose limitado por la resección quirúrgica. Postuló que el estadio tumoral antes del TH estaba íntimamente relacionado con la recurrencia del cáncer después de la cirugía; y que por tanto podían existir casos de estadio precoz o “early-stage” HCC en los que el TH fuera más efectivo que la resección quirúrgica (45).

Para ello diseñó un estudio prospectivo de 295 pacientes con criterios de irresecabilidad quirúrgica en aquel momento (por la localización que presentaban los nódulos, por ser multifocales o por presentar una insuficiencia hepática avanzada). De estos 295, 60 pacientes



se encontraban en lo que él consideró “early-stage” del HCC, trasplantables por tanto según su planteamiento.

Estos criterios que definían el “early-stage” del HCC son los conocidos hoy internacionalmente como los Criterios de Milan (CM), que definen el estadio de HCC susceptible de tratamiento mediante TH (Fig 11).

<b>CRITERIOS DE MILÁN PARA TRASPLANTE HEPÁTICO</b>
Tumor único menor de 5 centímetros.
Tumor de hasta tres lesiones, todas ellas inferiores a 3 centímetros.
No afectación extrahepática.
No evidencias de invasión vascular.

Fig 11. Criterios de Milán para la realización de trasplante hepático.

Al seleccionar a estos pacientes, sólo presentó cuatro casos de recurrencia de enfermedad, entre los que se encontraban casos por otra parte incorrectamente infraestadificados al inicio del estudio.

De esta forma, los resultados globales que obtuvo (SV actuarial a cuatro años del 75% y SV libre de enfermedad del 83%) eran alentadores, comparando con la historia natural de los pequeños HCC en pacientes cirróticos, sin tratamiento, en los que la tasa de SV de tres años era tan sólo del 25% (46).

Como afirmó literalmente Mazzaferro en 1996: “...en el pasado era tentador concluir que el trasplante hepático para el hepatocarcinoma era fútil; sin embargo, tal como se documenta en este estudio, la supervivencia a largo plazo se puede lograr con el trasplante hepático en pacientes cuidadosamente seleccionados”.

Por otra parte, también predijo que debido al limitado número de injertos hepáticos disponibles, no debe estandarizarse el TH como tratamiento del HCC, más que para los pacientes con cirrosis hepática que tienen HCC y que se adecúan a sus CM; pacientes que por lo tanto no pueden ser resecaos quirúrgicamente.

No obstante, el principal problema para una amplia aplicación del TH no es ya la necesidad de los avances quirúrgicos, farmacológicos o habilidades del cirujano en sí, sino que es la escasez de donantes la que limita su aplicabilidad. Incluso en países con altas tasas de donación, como España, el exceso de candidatos induce una expansión constante de las indicaciones y del tiempo que los pacientes pasan en la lista de espera quirúrgica (LEQ) y de su probabilidad de progresión de enfermedad y por tanto de muerte a la espera (9).

No obstante, una vez establecido el TH como terapia consolidada, y con la intención de paliar esta mortalidad, se han explorado fuentes de obtención de injertos consideradas no convencionales, como ocurre con la bipartición hepática, el trasplante de órganos procedentes de donantes en asistolia, el trasplante de donante vivo y el trasplante dominó.

Estas estrategias están en boga entre los principales grupos trasplantadores de todo el mundo, que continúan innovando para optimizar la gestión de recursos en cuanto a disponibilidad de injertos se refiere. Su aplicabilidad en pacientes cirróticos con HCC está todavía en estudio y es tema de debate en los principales consensos y congresos nacionales e internacionales.

## **RESECCIÓN QUIRÚRGICA**

Durante la última década, una enorme mejora en la comprensión de la anatomía del hígado, los avances en la tecnología, la anestesiología y cuidados intensivos postoperatorios, y la aplicación de la ecografía intraoperatoria, han establecido la resección quirúrgica como una opción de tratamiento curativo de primera línea ampliamente aceptada para pacientes con HCC (10).

La resección quirúrgica para el HCC es un procedimiento seguro y fiable y, a diferencia del TH, es un procedimiento disponible en muchos países e instituciones.

Actualmente, cuando se plantea la resección hepática de un paciente con HCC, el principal factor limitante es la capacidad residual funcional del hígado remanente.

La resección quirúrgica se considera fundamentalmente en dos escenarios: cuando el paciente no presenta cirrosis hepática, y por tanto un "hígado normal", o cuando se trata de un paciente cirrótico que puede presentar un adecuado remanente hepático tras la cirugía, y se adecúa a los criterios de BCLC: pacientes en estadio 0 de BCLC (tumor solo <2 cm, Child A,

ECOG 0 sin hipertensión portal y bilirrubina normal) y es factible también en pacientes seleccionados en estadio A de BCLC (10).

Teniendo en cuenta la mejora de la viabilidad técnica en la resección hepática compleja, prácticamente no existen tumores no resecables *per se*, pero teniendo en cuenta la capacidad funcional del hígado remanente, solamente a un porcentaje relativamente pequeño de pacientes con HCC con hígados cirróticos se le puede ofrecer la resección hepática con intención curativa (10).

Los pacientes con HCC en hígados no cirróticos son muy poco comunes en el mundo occidental; sólo el 5% -15% de los pacientes con HCC tienen un parénquima normal, no cirrótico (47). Normalmente son pacientes diagnosticados de forma tardía, con tumores de gran tamaño y a veces con invasión vascular mayor. La resección hepática es el único tratamiento curativo en estos pacientes y hasta el 70%-80% del parénquima hepático funcional puede ser eliminado (36).

Alrededor del 50% de estos pacientes tendrá una recurrencia dentro de los 2 años posteriores a la resección curativa (8). El planteamiento de una nueva resección hepática será el tratamiento de elección para aquellos pacientes con recidiva intrahepática, con un pronóstico similar al de la resección primaria (48).

De acuerdo a la estadificación descrita de BCLC, la resección quirúrgica de los pacientes con HCC e hígados cirróticos está reservada para pacientes en estadio 0 y algunos casos seleccionados de estadio A, como hemos descrito anteriormente, pero sin embargo la realidad de la práctica clínica mundial (y no solamente en Japón) es que no sólo se limita a estos casos enmarcados en el sistema BCLC. Es más, se han descrito pacientes con resecciones quirúrgicas en estadios B.

Esto tiene que ser considerado en el contexto de que en muchos países en desarrollo se carece de programas de detección y vigilancia y, por lo tanto, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en una etapa avanzada de la enfermedad en que la resección quirúrgica sigue siendo viable y es probablemente la única opción de tratamiento (49,50). El cumplimiento estricto del sistema de estadificación BCLC dirigiría la mayoría de los pacientes a tratamiento paliativo (10).

A pesar de los recientes avances en la técnica quirúrgica y los cuidados perioperatorios, la resección hepática sigue planteando un desafío en sus resultados, dada la pobre reserva

funcional de los hígados cirróticos, la incapacidad de regeneración parenquimatosa, la elevada presión portal y otras comorbilidades del HCC (51).

Existen incluso estudios que defienden que la resección quirúrgica del HCC no está contraindicada en tumores múltiples ni con hipertensión portal, como el de Ishizawa y colaboradores (52).

Otros dos estudios han confirmado que la resección hepática puede realizarse incluso en pacientes en estadio B de BCLC, en quienes se pueden plantear resecciones hepáticas mayores en casos muy seleccionados (53,54).

La predicción del volumen del remanente hepático funcional (RHF) es crucial para determinar la morbilidad y mortalidad postoperatorias. Debemos garantizar tras el tratamiento quirúrgico un RHF de al menos el 40% para preservar una función hepática adecuada (55), hecho que determinaremos a partir de estudios por técnicas de radiodiagnóstico, fundamentalmente TC y RM.

A este respecto, la técnica de la embolización de la vena porta juega un papel fundamental; fomentando la inducción de la hipertrofia de los segmentos hepáticos no embolizados. Así puede experimentarse un incremento del RHF del 20-46% tras un intervalo de 2 a 8 semanas tras la embolización portal (EP) (56,57).

La EP se considera en los casos en que existe un RHF insuficiente al plantear la cirugía, convirtiéndose por tanto en una de las técnicas indispensables para plantear resecciones hepáticas mayores.

Recientemente también se ha planteado otro procedimiento para incrementar el RHF en dos pasos o *two-stage* para pacientes sometidos a resecciones hepáticas mayores. Consiste en la transección hepática *in situ* combinada con la ligadura de la vena porta, determinando un crecimiento muy rápido del RHF (58). Este procedimiento, conocido como *Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy* (ALPPS) se ha desarrollado en pacientes HCC con hígados cirróticos, e incluso en condiciones de invasión vascular mayor (59).

El crecimiento mediano del RHF fue del 18.7% en la primera semana tras el primer tiempo del ALPPS, y del 38.6% después del segundo tiempo (59). Pese a estos resultados, se necesitan más ECAs para poder hacer indicaciones del ALPPS como técnica quirúrgica estandarizada del HCC.

El uso de pruebas metabólicas, entre las que se encuentra la inyección del verde de indocianina, constituye otra herramienta para evaluar la capacidad funcional del hígado con el fin de evitar la insuficiencia hepática postoperatoria (60).

Esta técnica, ampliamente utilizada en el continente asiático, plantea la tasa de retención del verde de indocianina a los 15 min (ICGR-15) en el árbol de decisiones para decidir el límite de seguridad de la hepatectomía (60).

En el mundo occidental, la prueba ICGR-15 se utiliza en un número limitado de centros y en casos selectivos solamente (55). En los pacientes con HCC e hígados cirróticos que se caractericen por niveles de bilirrubina normal y ausencia de ascitis, el ICGR-15 es el principal determinante para realizar una resección hepática (60).

Por último, la cirugía hepática laparoscópica para pacientes cirróticos con HCC es un procedimiento seguro desarrollado en muchos centros por todo el mundo (61).

No obstante, no existen ECAs que comparen la resección hepática laparoscópica VS abierta. Cuatro metaanálisis (62–65) de estudios no aleatorios asociaron en la laparoscopia menor sangrado operatorio y menores requerimientos transfusionales, asociados a una menor morbilidad y una disminución de la estancia hospitalaria, sin encontrar diferencias significativas en la duración de la cirugía, los márgenes libres de resección o la tasa de recurrencia de la enfermedad.

## **TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES**

El tiempo en LEQ para el TH en los pacientes con HCC es crucial en la evolución de dicha enfermedad.

En este período de tiempo se puede experimentar un crecimiento del tumor más allá de los CM, convirtiendo a estos pacientes en no subsidiarios de un tratamiento curativo.

De esta forma, la práctica de tratar a los pacientes con HCC mediante cirugía (resecciones hepáticas) o terapias locoregionales (TLR), también llamadas estrategias neoadyuvantes, antes de entrar en LEQ ó mientras están a la espera del TH, ha cobrado mucho interés y es ahora el estándar de tratamiento en la mayoría de centros de TH en todo el mundo (3).

Para estos pacientes, el riesgo de exclusión de la LEQ también puede reducirse mediante el tratamiento del tumor, con el fin de ralentizar su progresión.

Los tipos de TLR neoadyuvantes que se practican incluyen la quimioembolización transarterial (QETA) y técnicas de ablación estándar, tales como la ablación por radiofrecuencia (RF) y la inyección percutánea de etanol, elegidas de acuerdo a la clasificación BCLC (4).

La neoadyuvancia persigue, en el tratamiento del HCC, tres propósitos fundamentales: el control de la enfermedad hepática de los pacientes con perspectivas de largos tiempos en lista de espera de TH, identificar aquellos pacientes que presentan más posibilidades de progresión de enfermedad, y equilibrar la priorización en lista de espera de candidatos a TH (HCC y no-HCC) (1).

Actualmente, existen nuevas líneas de investigación que postulan cómo el empleo de estas técnicas permiten mejorar la respuesta, a nivel de recidiva de la enfermedad neoplásica (local o a distancia), en pacientes trasplantados.

El uso de estrategias neoadyuvantes como terapias puente a la cirugía, "*estrategias bridging*" (BS), disminuyen las tasas de exclusión de LEQ por progresión de enfermedad y la tasa de recurrencia postoperatoria (7).

El otro uso de estas terapias se hace en relación a disminuir la carga tumoral de pacientes que inicialmente no cumplen criterios para tratarse mediante TH, son las "*estrategias downstaging*" (DS) o de infra-estadificación, que consiguen rescatar pacientes inicialmente no quirúrgicos.

Los resultados de supervivencia a 5 años de los pacientes sometidos a TH después de DS con éxito deben ser similares a los de los pacientes trasplantados siguiendo inicialmente los CM (8).

Sin embargo, aunque estos procedimientos tienen una eficacia bien establecida en el aumento de la supervivencia de los pacientes con HCC, no hay estudios que apoyen firmemente y cuantifiquen con precisión la eficacia en la reducción del riesgo de exclusión de la LEQ entre los pacientes con HCC candidatos a TH (66).

### *TRATAMIENTOS ABLATIVOS*

La ablación del tumor se puede lograr por medios químicos (etanol, ácido acético) o térmicos (RF, ablación por microondas), y es el tratamiento de elección en pacientes con tumores únicos, de pequeño tamaño (inferiores a 2cm), que no son candidatos para la cirugía.

De acuerdo con el algoritmo de BCLC, estos pacientes se clasifican como pacientes estadio A (8). Pacientes en estadios diferentes también pueden ser gestionados por esta modalidad de tratamiento, si consideramos la realización de las descritas técnicas de neoadyuvancia, tanto BS como DS.

### *QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL*

La QETA consiste en la administración de un agente quimioterápico mediante un proceso de embolización arterial.

El tratamiento se administra generalmente a través de la arteria hepática, que se canaliza mediante un catéter introducido bajo anestesia local según la técnica de Seldinger. El desarrollo de esta técnica ha permitido incluso el tratamiento de tumores difusos de pequeño tamaño mediante la cateterización selectiva de pequeñas ramas de la arteria hepática común.

El objetivo de la QETA es producir la necrosis tumoral, al mismo tiempo que garantizar la mayor preservación de tejido hepático funcional (5).

Por otra parte, su utilización permite incluso aumentar la supervivencia de los pacientes con BCLC en estadio B (pacientes no trasplantables), una mediana de entre 16 y 20 meses (6).

## CONSENSOS INTERNACIONALES EN EL ABORDAJE INTEGRAL DEL HEPATOCARCINOMA: DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.

El objetivo del TH, independientemente de su enfermedad de base, es poder proporcionar a los pacientes injertos con la máxima rentabilidad y beneficio posibles, en tanto se reparte el limitado recurso de donantes (vivos y fallecidos) de la forma más justa, ética y cómo no, coste-efectiva posible. De esta forma, con el respaldo de la mayoría de las sociedades internacionales interesadas con el TH y el HCC, se organizó en Diciembre de 2010 en Zúrich (Suiza) una conferencia que tuvo como objetivo llegar a un amplio consenso entre toda la población (tanto médica como no médica) en diversos aspectos referentes a la utilización del TH como tratamiento del HCC, y basada en la máxima evidencia disponible (7). A partir de este consenso se elaboran *37 declaraciones o recomendaciones de Zúrich*, que serán guía de los principales grupos trasplantadores de todo el mundo en el manejo diagnóstico y terapéutico del HCC.

Así mismo, recientemente y en nuestro país, con objeto de promover la elaboración de documentos de consenso sobre temas de actualidad en TH de abordaje multidisciplinario, la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) ha realizado en 2015 la V Reunión de Consenso Nacional con participación de expertos de todos los programas de TH españoles (67).

Con el consentimiento de ambos, procederé a enumerar los distintos aspectos que se encuentran en boga actualmente acerca del manejo diagnóstico y terapéutico del HCC, para exponer la problemática actual del tema como explicación al desarrollo de esta Tesis Doctoral.

### EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS PACIENTES CON HCC CANDIDATOS A TH

EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS PACIENTES CON HCC CANDIDATOS A TH	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
1.- Al considerar las opciones de tratamiento para los pacientes con HCC, el sistema de estadificación BCLC es el sistema de estadificación preferido para evaluar el pronóstico de los pacientes con HCC.	2b (P)	Fuerte
2.- Para determinar el pronóstico después del TH, se debe utilizar el sistema TNM (7ª Ed.), incluyendo el examen	2b (P)	Fuerte



patológico del explante y evaluando la posibilidad de invasión microvascular.		
3.- Tanto TC como RM son consideradas las mejores pruebas no invasivas para realizar el diagnóstico de pacientes cirróticos sospechosos de tener HCC y la estadificación preoperatoria de la enfermedad.	1b (D)	Fuerte
4.- La estadificación de la enfermedad debe siempre incluir una TC de tórax, y TC ó RM abdomino-pélvicos.	3b (D)	Fuerte
5.- La biopsia tumoral no es necesaria en pacientes cirróticos considerados para TH que tengan hallazgos típicos radiológicos por TC ó RM y lesiones mayores de 1cm, de acuerdo a las actuales recomendaciones de la AASLD.	1b (D)	Débil
6.- Para los pacientes con lesiones menores o iguales a 10 mm, la imagen no invasiva no permite un diagnóstico preciso y no debe utilizarse para tomar una decisión a favor o en contra del TH.	1b (D)	Fuerte

Fig 12. Recomendaciones de Zúrich para el TH por HCC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (7)].

El propósito de la estadificación tumoral es predecir el pronóstico de los pacientes, así como relacionar dicho estadiaje con las intervenciones terapéuticas más apropiadas para tratar el tumor.

Tras la proposición de numerosos sistemas de estadificación, se ha concluido que el BCLC es el mejor sistema de estadificación y el más utilizado por la mayoría de los grupos, dado que permite relacionar el pronóstico con intervenciones terapéuticas concretas, *Recomendación 1 de Zúrich*.

Respecto al diagnóstico por imagen del HCC, se recomienda la utilización de TC o RM. La *Recomendación 3 de Zúrich* afirma que no hay evidencias de que exista superioridad por una u otra herramienta diagnóstica, aunque otros estudios apoyan más la utilización de RM, especialmente para lesiones de <20 mm (40).

La ecografía continúa teniendo menor peso en el diagnóstico del HCC, pese a su desarrollo y utilidad exponenciales en los últimos años; y como se ha comentado anteriormente, la PET no

muestra actualmente datos suficientes para generalizar su utilización en el diagnóstico del HCC.

La *Recomendación 6 de Zúrich* recalca que pese a los avances tecnológicos y el desarrollo del radiodiagnóstico, la necesidad de realización de biopsias hepáticas ha quedado reservada para aquellos casos dudosos en que las pruebas de imagen no sean concluyentes, o en aquellos nódulos que sean de pequeño tamaño (<1 cm) y muestren características atípicas.

### CRITERIOS DE LISTA DE ESPERA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON HCC

CRITERIOS DE LISTA DE ESPERA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON HCC	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
7.- El TH debe reservarse para los pacientes con HCC que tengan una predicción de SV a 5 años comparable a aquellos pacientes que no son HCC.	NA	Débil
8.- La valoración preoperatoria del tamaño del nódulo más grande, o la suma del total de diámetros de todos los nódulos, deben ser la principal consideración en la selección de pacientes con HCC para TH.	2a (P)	Fuerte
9.- Los CM son actualmente los criterios de referencia en selección de pacientes con HCC para TH y la base de comparación con cualquiera de los otros criterios sugeridos.	2a (P)	Fuerte
10.- Se podría considerar una pequeña expansión en el número de candidatos a TH basada en estudios que muestran SV comparables en pacientes que se encuentran fuera de los CM.	3b (P)	Débil
11.- Pacientes con peor pronóstico y fuera de CM pueden ser considerados para TH si la dinámica y criterios de LEQ así lo permiten, siempre y cuándo éstos no perjudiquen a otros receptores con un mejor pronóstico esperado inicialmente.	NA	Débil
12.- Los valores de $\alpha$ FP confieren información pronóstica en los pacientes con HCC y deben ser	2b (P)	Débil

considerados junto con las pruebas de imagen en los criterios de selección de candidatos a TH.		
13.- No deben emplearse otros biomarcadores distintos de la $\alpha$ FP en la decisión de incluir candidatos en LEQ de TH.	2b (P)	Fuerte
14.- La indicación para el TH en HCC no debe basarse en la invasión microvascular dado que no puede detectarse preoperatoriamente de forma fiable.	2b (P)	Fuerte

Fig 13. Recomendaciones de Zúrich para el TH por HCC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (7)].

La evaluación del diámetro del nódulo de mayor tamaño o el diámetro total de los nódulos es el mejor predictor del resultado del TH, y un diámetro total (suma de todos) de  $\geq 10$  cm se asocia a un riesgo relativo de hasta cuatro veces más de muerte o recurrencia de enfermedad (68).

La *Organ Procurement and Transplant Network (OPTN)* afirma, a su vez, que un volumen nodular de  $> 115$  cm<sup>3</sup> con concentraciones de  $\alpha$ FP  $> 400$  ng/ml podría discriminar aquellos pacientes con malos resultados post TH (69).

La *Recomendación 9 de Zúrich* afirma que la utilización de los CM para pacientes cirróticos con HCC permite igualar su SV de los pacientes con HCC a la de otros pacientes trasplantados por otra causa. Así mismo, se han propuesto criterios expandidos que permiten aumentar el número de candidatos con HCC para TH, tal es el caso de los criterios de la Universidad de San Francisco, California (UCSF), tal y como describe la *Recomendación 10 de Zúrich* (Fig 14), entre otras clasificaciones.

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE PACIENTES PARA REALIZACIÓN DE TH		
<b>CRITERIOS DE MILÁN</b> Tumor único $\leq 5$ cm Hasta tres lesiones $\leq 3$ cm	<b>CRITERIOS UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA</b> Tumor único $\leq 6.5$ cm. Hasta tres lesiones $\leq 4.5$ cm, y con un diámetro total $\leq 8$ cm.	<b>CLASIFICACIÓN DE SILVA Y COLABORADORES</b> Hasta tres lesiones $\leq 5$ cm, con un diámetro total $\leq 10$ cm.

Todos estos sistemas de clasificación contemplan la no invasión vascular ni la afectación a distancia, ya sea mediante diseminación ganglionar o metástasis a distancia.

**Fig 14. Distintas clasificaciones utilizadas para la selección de pacientes con HCC candidatos a TH [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (70)].**

No obstante, en pacientes tratados con la expansión de los CM, deben conseguirse SV a 5 años > 60% para justificar la expansión de estos criterios (71).

Además, la expansión de estos criterios dependerá de cada centro y de las características de sus candidatos a TH, sin deber aumentar sustancialmente la mortalidad, como afirma la *Recomendación 11 de Zúrich*.

La  $\alpha$ FP como biomarcador ha sido propuesta en numerosos estudios, subrayando su utilidad como marcador preoperatorio predictor de buen resultado en el TH (69,72,73), aunque no consigue estandarizarse su valor de referencia en todos los grupos.

En las DS, por ejemplo, valores inferiores a 400 ng/ml se han establecido como punto de corte para revalorar la inclusión de pacientes en LEQ (74).

Como reseña la *Recomendación 14 de Zúrich*, la invasión vascular constituye un factor pronóstico importante tras la realización del TH; de esta forma, la invasión macrovascular se define como criterio de contraindicación de TH, mientras que la invasión microvascular (indetectable preoperatoriamente) si bien no es un criterio de contraindicación, traduce peores resultados y un riesgo aumentado de recurrencia de enfermedad.

## **CRITERIOS DE LISTA DE ESPERA EN PACIENTES NO CIRRÓTICOS CON HCC**

<b>CRITERIOS DE LISTA DE ESPERA EN PACIENTES NO CIRRÓTICOS CON HCC</b>	<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>	<b>GRADO DE RECOMENDACIÓN</b>
15.- Los CM y sus modificaciones no son aplicables en pacientes con HCC que se desarrollen en un hígado no cirrótico. Estos pacientes con HCC no reseca y ausencia de invasión macrovascular y diseminación extrahepática	4 (P)	Débil

pueden ser considerados como candidatos apropiados para el TH.		
16.- Los pacientes con hígados no cirróticos y HCC que hayan sido tratados mediante resección hepática y presenten recurrencia intrahepática del HCC (sin evidencia de invasión ganglionar o macrovascular) pueden ser considerados para el TH de rescate ( <i>salvage transplantation</i> ).	4 (P)	Débil

Fig 15. Recomendaciones de Zúrich para el TH por HCC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (7)].

Aunque la mayor parte de los HCC se producen en hígados cirróticos, aproximadamente un 10% de los casos se desarrollan en pacientes con hígados no cirróticos (7). Este hecho hace que habitualmente el diagnóstico de los mismos se realice en estadios avanzados de la enfermedad. La resección quirúrgica es el tratamiento preferido para estos enfermos, en tanto en cuanto presenten alta tolerancia a resecciones hepáticas mayores, como he descrito con anterioridad.

La problemática surge cuando estas resecciones quirúrgicas no quedan definidas por márgenes libres de resección, llamadas resecciones R1 y , por tanto, aumentan el riesgo de recurrencia de enfermedad; según las series publicadas en la literatura entre el 30% y el 73% (75).

Aun así, y tal y como describe el *European Liver Trasplantation Registry*, pacientes con resecciones hepáticas y TH postrecidiva de enfermedad pueden alcanzar SPV > 60% a los 5 años, lo que lleva a la *Recomendación 16 de Zúrich*.

## DOWNSTAGING

DOWNSTAGING	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
17.- El TH puede ser considerado en pacientes que hayan presentado una respuesta satisfactoria a una DS.	5 (P)	Débil
18.- El TH en pacientes con HCC tras una DS de éxito debe alcanzar SV a 5 años equiparables a aquellos pacientes con	5 (P)	Fuerte

HCC que han sido trasplantados cumpliendo CM y, por tanto, no han requerido de la realización de una DS.		
19.- Los criterios para definir una estrategia de éxito deben incluir tanto el tamaño nodular como el número de nódulos.	4 (P)	Fuerte
20.- Las concentraciones de $\alpha$ FP antes y después de la DS pueden añadir información adicional a la respuesta de dicha estrategia de infraestadificación.	4 (P)	Débil
21.- Basado en la evidencia existente en la literatura, no existen recomendaciones en la preferencia específica de qué tipo de terapia locorregional emplear sobre otras en la DS.	NA	Ninguno

Fig 16. Recomendaciones de Zúrich para el TH por HCC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (7)].

El objetivo de las DS es disminuir el tamaño tumoral y/o número de nódulos, para conseguir que pacientes que inicialmente han sobrepasado los MC puedan ser reevaluados para TH tras su infraestadificación.

La DS puede plantearse a partir de distintas técnicas, tales como la RF, la QETA, la embolización con alcohol, la radioembolización con Yttrium, o la electroporación.

Dos estudios prospectivos mostraron que la SV después del TH en pacientes con alta carga tumoral y que fueron tratados de forma exitosa con DS, fue similar a la SV en pacientes que inicialmente cumplieron con los criterios para TH, tal y como recomienda la *Recomendación 18 de Zúrich* (74,76).

La mayor experiencia está descrita en QETA y RF, pero no existen realmente evidencias para preferir un tipo de estrategia u otra, tal y como describe la *Recomendación 21 de Zúrich*.

Existen en general buenos resultados con DS, aunque todavía falta el desarrollo de ECAs que puedan establecer un correcto protocolo de actuación.

Los resultados de DS se evalúan generalmente mediante los CM y mediante el porcentaje de necrosis obtenido, medido por TC o MRI, según recomienda la EASL (77).

Otro de los conflictos que se plantea, es que no existe realmente un consenso acerca de qué pacientes pueden acceder a DS, de manera que los únicos criterios que se consideran contraindicación absoluta de DS sean la invasión extrahepática ó vascular.

Para considerar cómo exitosa una DS, se ha de objetivar un período de tres meses de observación tras el desarrollo de la neoadyuvancia para confirmar la conservación del estado de enfermedad (7).

### MANEJO DE LOS PACIENTES EN LISTA DE ESPERA

MANEJO DE LOS PACIENTES EN LISTA DE ESPERA	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
22.- La revisión periódica de las listas de espera debe realizarse mediante técnicas de imagen (TC y/o RM) y monitorización de la $\alpha$ FP.	5 (P)	Fuerte
23.- Basado en la actual falta de evidencia, no puede recomendarse la realización de BS en pacientes con HCC y estadio T1 de la UNOS ( $\leq 2$ cm).	NA	Ninguno
24.- En pacientes con HCC en estadio T2 de la UNOS T2 (un nódulo de 2 a 5 cm, o tres o más nódulos cada uno de ellos $\leq 3$ cm) (Criterios de Milán) and a likely waiting time longer than 6 months, locoregional therapy may be appropriate.	4 (P)	Débil
25.- No existentes recomendaciones en cuánto a qué tipo de terapia locorregional (tratamiento neoadyuvante) presenta mayor beneficio respecto de las demás.	NA	Ninguno
26.- Los pacientes en que se objetive progresión de enfermedad más allá de los criterios aceptados para TH deben ser excluidos de la LEQ y considerados para DS.	5 (P)	Fuerte
27.- Los pacientes que presenten progresión de enfermedad y en los cuales las estrategias de neoadyuvancia no sean contempladas o éstas hayan sido inefectivas deben ser excluidos de la LEQ.	5 (P)	Fuerte

Fig 17. Recomendaciones de Zúrich para el TH por HCC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (7)].

## *RUTINA DE SEGUIMIENTO EN LISTA DE ESPERA*

Debido al incremento de indicaciones de TH, los tiempos en LEQ se han incrementado en los últimos años, dato que remarca la importancia de hacer un seguimiento de los pacientes que están en LEQ para asegurar que sigan manteniendo los criterios para realizar el TH.

La *Recomendación 22 de Zúrich* establece la necesidad de una monitorización periódica de los pacientes en LEQ mediante TC dinámica o RM.

No existe ninguna evidencia consistente para recomendar un tiempo de observación mínimo previo al TH para los pacientes que cumplan los CM, aunque parece aceptarse de forma estandarizada aproximadamente la reestadificación cada 3 meses (7).

Algunos grupos apoyan la utilización de la PET, pero aún faltan datos sólidos que confirmen la utilidad de su aplicación sistemática. Grado de evidencia I-A (67).

Existe un estudio que avala el rendimiento del 18-FDG PET/CT como medidor de respuesta de la QETA en los pacientes en LEQ con HCC, comparando el *Standardized Uptake Value* (SUV) de la PET, antes y después de la realización del procedimiento, pero se trata de un estudio retrospectivo que no permite estandarizar el protocolo de esta herramienta diagnóstica (78).

Se recomienda la determinación trimestral de los valores de  $\alpha$ FP en los pacientes en LEQ. Una elevación “moderada” (200 ng/ml) de los mismos representa para el 50% de los grupos españoles un criterio de priorización. Sin embargo, hay un amplio consenso en considerar que una elevación por encima de 400 ng/ml o un incremento rápido de los niveles de  $\alpha$ FP deberían hacer sospechar una posible progresión tumoral. En esta situación debe realizarse una reestadificación y un seguimiento más estrecho. Finalmente, el 50% de los grupos españoles, durante la celebración del V Consenso Nacional, considera que si los valores de  $\alpha$ FP superan los 1000 ng/ml debe valorarse la exclusión temporal o definitiva de la LEQ. Grado de evidencia II-B (67).

## *PRIORIZACIÓN EN LISTA DE ESPERA*

El sistema de priorización de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) divide a los pacientes que cumplen los MC en dos estadios: T1 (una lesión <2 cm) y T2 (lesión única de 2 a 5 cm ó 2-3 lesiones, todas ellas  $\leq$  3cm). En la actualidad, sólo los pacientes en estadio T2 son



priorizados por la UNOS, recibiendo 22 puntos de la escala del *Model for end-stage liver disease* (MELD), lo que es equivalente a un riesgo de mortalidad del 15% a los 3 meses (67).

En el ámbito europeo, la conferencia de consenso de Zúrich no estableció ninguna recomendación referente a la priorización de los pacientes en LEQ.

En cuanto a España, en una encuesta realizada en 17 grupos de trasplante, 15 decían aplicar algún tipo de priorización en pacientes con HCC. La mayoría utilizaba el sistema MELD (habitualmente en la práctica están entre los 15 y los 19 puntos) y se adjudicaban más puntos a los pacientes con tumores múltiples o solitarios de más de 3 cm. La puntuación se incrementaba al prolongarse el tiempo en LEQ. Grado de evidencia I-B (67).

El consenso entre los grupos españoles es que los pacientes en LEQ de TH con tumores con alto riesgo de “drop-out” (exclusión de la LEQ) deben recibir algún tipo de priorización para evitar su salida de la lista por progresión tumoral. La definición más aceptada de tumor de «alto riesgo» incluye los HCC solitarios de más de 3 cm de diámetro y los tumores multinodulares. Sin embargo, no hay consenso en considerar el fracaso de la aplicación de al menos dos TLRs como un criterio de priorización. Tampoco existe consenso en la actitud frente a los pacientes de bajo riesgo, que son priorizados por algo más del 50% de los grupos. Grado de evidencia I-A (67).

### *TRATAMIENTO EN LISTA DE ESPERA*

El concepto de BS surge para tratar aquellos pacientes con HCC que se encuentran en LEQ y que presentan riesgo de progresión de enfermedad, reduciendo por lo tanto las tasas de “drop-out” de la LEQ y la recurrencia de enfermedad posterior (79).

Las evidencias en la literatura, recomiendan la realización de BS en pacientes con HCC y períodos de LEQ estimados  $\geq 6$  meses (79).

Las *Recomendaciones 23 y 24 de Zúrich* describen el desarrollo de la BS, en donde cabe destacar que no existen evidencias para su aplicación en pacientes con tumores T1 de la UNOS.

A pesar de ello, muchos grupos tratan sistemáticamente a todos los pacientes cuyo tiempo en LEQ se prevé prolongado.

De la misma forma que con DS, la mayor experiencia está descrita con QETA y RF, pero pueden plantearse BS con combinación de varias de éstas técnicas, con resecciones hepáticas en pacientes con hígados con reserva funcional; y están desarrollándose nuevos estudios preliminares con radioembolización con <sup>90</sup>yttrium (67,80,81).

La *Recomendación 25 de Zúrich* no establece cuál es el mejor método terapéutico neoadyuvante; sin embargo, los procedimientos de destrucción tumoral consiguen necrosis completa en un mayor porcentaje de casos, motivo por el cual suelen preferirse por la mayoría de los grupos cuando su aplicación es posible (1,79,82).

No obstante, la imposibilidad de realizar cualquier tipo de TLR no se debe considerar un criterio de priorización.

Finalmente, otra conclusión aceptada por todos los grupos españoles es que no existen evidencias para recomendar el tratamiento con sorafenib (inhibidor de tirosina kinasa) en LEQ. Grado de evidencia II-B (67).

#### *PACIENTES EN LISTA DE ESPERA QUE PRESENTAN PROGRESIÓN TUMORAL*

La recomendación del V Consenso Español es la de no excluir sistemáticamente a estos pacientes de la LEQ. Sin embargo, más del 50% de los grupos recomienda la exclusión temporal y la aplicación de TLRs. Si se logra que el paciente vuelva a cumplir los CM según el *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) (Fig 18), puede ser de nuevo incluido en LEQ después de un periodo de observación de 3 a 6 meses. Grado de evidencia III.

Por otro lado aparecieron también en la evaluación de estos tratamientos los criterios *Response Evaluation Criteria In Cancer of the Liver* (RECICL), que se centran en la existencia o no de necrosis del tumor inducida por el tratamiento y el tamaño de las lesiones diana en dos dimensiones.

RESPUESTA	DEFINICIÓN mRECIST	DEFINICIÓN RECICL
RC	Ausencia de realce en lesiones diana, en fase arterial	Necrosis o reducción del tamaño tumoral del 100%
RP	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal, en fase arterial	Necrosis o reducción del tamaño tumoral del 50-99%
PE	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm Aparición de lesiones nuevas	Aumento de al menos el 25% en el tamaño del tumor respecto al efecto necrotizante Aparición de lesiones nuevas: -Lesión solitaria intrahepática -Lesiones intrahepáticas múltiples -Invasión vascular -Diseminación extrahepática
EE	No cumple ninguno de los criterios anteriores	No cumple ninguno de los criterios anteriores

Fig 18. Criterios de respuesta al tratamiento del hepatocarcinoma: Modified RECIST (mRECIST) y Response Evaluation Criteria In Cancer of the Liver (RECICL) (Imagen extraída del 14 Congreso de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen, SEDIA: [http://www.geyseco.es/sedia2014/comunicaciones\\_online/index.php?seccion=posters&idcomunicacion=17985](http://www.geyseco.es/sedia2014/comunicaciones_online/index.php?seccion=posters&idcomunicacion=17985))

*RC (respuesta completa); RP (respuesta parcial); PE (progresión de enfermedad); EE (enfermedad estable).*

El resto de los grupos también considera que deben aplicarse TLRs, pero no se excluye al paciente de la lista siempre que no se aprecie la presencia de enfermedad extrahepática, invasión vascular macroscópica, la enfermedad hepática no supere ampliamente los CM (de manera tentativa se proponen como límite los criterios «up to seven») y el paciente mantenga un buen performance status. Grado de evidencia III (67).

## PAPEL DEL DONANTE VIVO EN EL TH POR HCC

PAPEL DEL DONANTE VIVO EN EL TH POR HCC	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
28.- El LDLT es aceptable para los pacientes con HCC que tienen una SV a 5 años estimada similar a los pacientes TH que reciben el injerto de un donante fallecido. Así mismo,	NA	Débil

debe prestarse especial atención a las consideraciones psicosociales relativas tanto al donante como al receptor.		
29.- El LDLT debe restringirse exclusivamente a centros de excelencia en la realización de cirugía hepática y TH para minimizar los riesgos de los donantes y garantizar los mejores resultados en los receptores.	NA	Fuerte
30.- El reTH por fallo agudo del injerto está justificado en aquellos pacientes LDLT que presentaron también criterios para realización de TH procedentes de un paciente fallecido.	5 (P)	Débil
31.- En pacientes LDLT con HCC fuera de los criterios aceptados para TH no está justificada la realización de reTH por fallo agudo del injerto.	5 (P)	Fuerte

Fig 19. Recomendaciones de Zúrich para el TH por HCC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (7)].

El *living donor liver transplantation* (LDLT) se ha planteado en algunos países como la única alternativa de fuente de injertos disponibles, como ocurre en Asia.

El aspecto más importante del LDLT es garantizar la seguridad del TH, y la ausencia de complicaciones para el donante, dadas las características del proceso de donación.

Algunos estudios han sugerido mayor riesgo de recurrencia de enfermedad con el uso de injertos parciales frente a la utilización de injertos completos procedentes de donantes en muerte encefálica (83).

El uso de esta técnica debe restringirse a centros de excelencia en cirugía hepática, como describe la *Recomendación 29 de Zúrich*.

Respecto a los pacientes con HCC y criterios expandidos, existe cierta controversia en cuanto a si debe o no plantearse el LDLT. Por una parte, una corriente defiende que no debemos exponer al donante a un riesgo tan elevado, más para un receptor con pocas posibilidades de éxito en la cirugía; por otra parte, la otra corriente de pensamiento defiende sin embargo que debería primar la decisión del beneficio individual del paciente junto con las propias preferencias del donante (7).

Las *Recomendaciones 30 y 31 de Zúrich* definen las condiciones del retrasplante (ReTH): el uso de injertos procedentes de donantes en muerte encefálica tras un rechazo de injerto en un

paciente con LDLT estará justificado, siempre y cuando los criterios originales estuvieran dentro de los CM, en caso contrario no se recomendará el TH.

## MANEJO DEL POSTRASPLANTE

MANEJO DEL POSTRASPLANTE	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
32.- El seguimiento en el paciente TH debe incluir estudios de imagen (TC o RM) cada 6-12 meses y monitorización de niveles de $\alpha$ FP.	5 (P)	Débil
33.- Actualmente no existe suficiente evidencia en los ECAs que permita establecer el tratamiento IS de elección o su dosificación para mejorar el pronóstico de los pacientes TH y su recurrencia.	NA	Ninguno
34.- Basándose en la evidencia actual, no existe recomendación en el uso de inhibidores de mTOR de forma aislada para reducir el riesgo de recidiva del HCC fuera de ECAs.	NA	Ninguno
35.- La evidencia actual no justifica el uso rutinario de terapia antitumoral adyuvante tras el TH por HCC fuera de ECAs.	NA	Débil
36.- La recurrencia del HCC después del TH puede ser tratada mediante cirugía para lesiones resecables, o mediante terapia locorregional o terapia sistémica (incluyendo sorafenib) para lesiones no resecables.	4 (P)	Débil
37.- No está indicado el reTH en pacientes que presenten recidiva de HCC.	NA	Fuerte

Fig 20. Recomendaciones de Zúrich para el TH por HCC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (7)].

El principal problema del TH en los pacientes con HCC es el riesgo de recurrencia de enfermedad, que se produce entre un 8-20% de los casos (84).

Cuando recurre la enfermedad en pacientes trasplantados, suele producirse durante los dos primeros años post-TH, y dichos pacientes tienen una SV mediana < 1año.

Es por ello que se recomienda el seguimiento rutinario de los pacientes TH por HCC cada 6-12 meses durante los primeros 3-5 años con métodos de imagen (TC o RM), junto a determinaciones de  $\alpha$ FP, como afirma la *Recomendación 32 de Zúrich*.

Respecto al tratamiento inmunosupresor (IS), existe mucha controversia acerca de cómo ajustarlo en pacientes con HCC, dada la escasez de ECAs.

En estudios retrospectivos, se ha objetivado una correlación directa entre los niveles elevados de inhibidores de la calcineurina (CNIs) durante los primeros meses post-TH y el riesgo de recidiva tumoral en los pacientes TH de acuerdo con los CM. Por eso se aconseja evitar la sobredosificación con CNIs, aconsejándose niveles valle de tacrolimus (TA) <10 ng/ml y de ciclosporina (CSA) de <300 ng/ml [12], principales CNIs utilizados en el TH (85).

Como afirma la *Recomendación 34 de Zúrich*, actualmente no existen todavía evidencias para generalizar el tratamiento con *mammalian target of rapamycin inhibitors* (mTORis), pese a la potencia inmunosupresora que presenta junto a sus propiedades antiproliferativas.

Respecto al tratamiento adyuvante con drogas antitumorales tras la realización del TH, la *Recomendación 35 de Zúrich* afirma que no existe recomendación de administrar adyuvancia a estos pacientes, dada la ausencia de ECAs. No obstante, las terapias locorregionales sí están recomendadas en recurrencias del HCC con enfermedad limitada y capacidad de tolerancia del tratamiento.

Respecto a sorafenib, ha sido utilizado con limitados efectos secundarios después del TH, a veces en combinación con mTORis, y podría ser considerado cuando el tratamiento sistémico esté contemplado (86), tal y como resumen las últimas dos recomendaciones de Zúrich.

# HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

En el desarrollo de esta Tesis Doctoral, se presentan los resultados de la serie de pacientes trasplantados hepáticos por HCC en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada (Hospital Universitario Virgen de las Nieves), entre los períodos de 2002-2013 para tratar de justificar el papel de la neoadyuvancia (referida como tratamiento mediante QETA) en el tratamiento de los pacientes en lista de espera de TH, mediante estrategias “bridging” principalmente, haciendo una breve mención a nuestra experiencia con estrategias “downstaging”.

Así mismo, pretendemos valorar si existen además de ésta, otras variables pronósticas de resultados del tratamiento, así como determinantes de recidiva de enfermedad neoplásica, local o a distancia, como se han planteado en las distintas líneas de investigación que existen a este respecto.

# **HYPOTHESIS AND JUSTIFICATION**

The hypothesis of this Doctoral Thesis was that the neoadjuvant treatment of HCC patients, based on TACE and applied in both bridging and downstaging strategies, may improve liver transplantation outcomes (overall and disease-free survival) and that other variables may also positively influence these outcomes, including the improved management of patients on LT waiting lists and the application of immunosuppressive treatments.



# OBJETIVOS

A partir de la Hipótesis referida, y basándonos en nuestra experiencia en el tratamiento del hepatocarcinoma mediante trasplante hepático, planteamos un objetivo triple en el desarrollo de esta Tesis Doctoral:

1. Valorar la influencia del tiempo en LEQ en la recidiva de enfermedad hepática en pacientes TH por HCC.
2. Evaluar la eficacia del tratamiento neoadyuvante (mediante QETA) en lista de espera para comprobar si determina mejor pronóstico en los pacientes trasplantados, a nivel de resultados y de recidiva de enfermedad neoplásica (local o a distancia).
3. Valorar la influencia del tratamiento médico inmunosupresor en la generación de eventos adversos post-tratamiento: recidiva, éxitus.

# OBJECTIVES

The objectives of this thesis, based on our experience of LT in HCC patients, were:

1. To assess the influence of SWL time on hepatic disease recurrence in HCC patients treated with LT.
2. To evaluate the effectiveness of neoadjuvant treatment (TACE) to improve the prognosis of HCC patients on the SWL in terms of LT outcome and local or distant recurrence of their neoplastic disease.
3. To assess the influence of immunosuppressive treatment on adverse post-LT events (recurrence, death).

# MATERIAL Y MÉTODOS

- **Modelo estadístico:** Estudio observacional y retrospectivo.
- **Período de estudio:** 2002-2013 (ambos inclusive). En los estudios presentados, tenemos dos cohortes temporales diferentes, dado que dos de los estudios se realizaron con anterioridad y comprendiendo sólo el periodo de 2004 a 2012. Por el mismo motivo, existen ciertas diferencias en los resultados entre algunos datos numéricos de los distintos estudios, que se han subsanado y actualizado en publicaciones posteriores, tras exhaustivas revisiones de la base de datos obtenida a partir del Servicio de Documentación de nuestro hospital.
- **Centro de estudio:** Complejo Hospitalario Universitario de Granada (Hospital Universitario Virgen de las Nieves).
- **Tamaño muestral:** 64 pacientes.
- **Reclutamiento de pacientes:** Consultas Externas de Hepatología y TH y Servicio de Documentación del Complejo Hospitalario Universitario de Granada (Hospital Universitario Virgen de las Nieves).
- **Criterios de inclusión:** Todo paciente sometido a TH por HCC en nuestro centro y que, por lo tanto, cumple los CM, bien en el momento del diagnóstico o bien tras la realización de un tratamiento neoadyuvante con revaloración posterior.
- **Criterios de exclusión:**
  - a. Paciente con HCC que, por no cumplir los CM, no puede ser tratado mediante TH.
  - b. Paciente con HCC que presenta progresión de la enfermedad durante la LEQ, sobrepasando los CM y por lo tanto no siendo subsidiario de tratamiento quirúrgico.
  - c. Paciente TH en nuestro centro por una hepatopatía de etiología distinta del HCC.
- **Consideraciones éticas:** Todas las consideraciones y elementos que se barajan en el proyecto han cumplido los acuerdos de Helsinki.
- **Variables de estudio:** Todas las variables de estudio han sido recogidas mediante el software *IBM SPSS Software Statistics®*, por la licencia que posee nuestro centro, a cargo de la investigadora Dña. Manuela Ruíz Expósito, integrante de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, quién a su vez

ha colaborado en la realización de los estudios estadísticos de que se compone esta Tesis Doctoral. Las principales variables (cualitativas y cuantitativas) consideradas en el estudio son:

**a. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS:**

- Nombre y apellidos
- Edad y sexo
- Grupo sanguíneo

**b. VARIABLES DE ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO:**

- Etiología HCC
- Existencia de hipertensión portal y/o varices esofágicas
- Clasificación de CHILD de hepatopatía
- Clasificación MELD (model for end-stage liver disease)
- Cumplimiento CM preTH
- Diagnóstico
- Número de lesiones
- Tamaño de las lesiones (en cm)
- Alfa feto proteína ( $\alpha$ FP) al diagnóstico
- $\alpha$ FP post-neoadyuvancia
- QETA y número de sesiones
- RF y tipo
- Embolización alcohólica y número de sesiones

**c. VARIABLES QUIRÚRGICAS:**

- Tipo de injerto hepático (completo/parcial)
- Realización o no de anastomosis portocava temporal
- Reconstrucción de venas suprahepáticas
- Reconstrucción portal
- Variantes arteriales del donante
- Reconstrucción arterial
- Reconstrucción biliar
- Utilización de drenaje
- Utilización de concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y/o protrombina, y unidades terapéuticas plaquetarias

- Síndrome postreperusión
- Complicaciones biliares y tipo
- Complicaciones vasculares y tipo
- Reingreso y número de reingresos
- Reintervención y motivo
- Rechazo de injerto, tipo y grado de rechazo
- Absceso hepático postquirúrgico
- Infección de herida
- Infección de orina
- Infecciones oportunistas

**d. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS:**

- TNM preoperatorio
- TNM postoperatorio
- Mejoría de TNM post-neoadyuvancia
- Afectación vascular tumoral
- Trombosis portal tumoral
- Afectación perineural tumoral
- Encapsulación del tumor
- Satelitosis
- Biopsia tiempo 0 donante
- Anatomía patológica del explante

**e. VARIABLES TEMPORALES Y DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD:**

- Fecha TH y fecha de inclusión en LEQ
- Tiempo en LEQ
- Estancia hospitalaria
- Seguimiento de enfermedad
- Recidiva enfermedad viral y fecha de evento de recidiva
- Recidiva de enfermedad hepática
- Recidiva de enfermedad extrahepática
- Mes postTH de evento de recidiva
- Estado actual
- *Éxitus letalis* por HCC
- ReTH y motivo. Fecha reTH

- Supervivencia libre de enfermedad

**f. VARIABLES FARMACOLÓGICAS:**

- Tratamiento inmunosupresor inicial
- Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento
- Toxicidad de tratamiento y tipo

- **Análisis estadístico:** Hemos realizado análisis estadísticos bivariantes (test de Chi Cuadrado de Pearson y test de McNemar) y multivariantes (tests de regresión logística binaria) para analizar las variables cualitativas y cuantitativas descritas, según ha correspondido a la naturaleza de las variables. Así mismo, se han realizado estudios de SV mediante el test de Kaplan-Meier. La significación estadística se ha considerado siempre como  $p < 0.05$ .

## Influence of Waiting List in Recurrence Disease of Hepatocellular Carcinoma

C. San Miguel<sup>a,\*</sup>, A. Vilchez<sup>a</sup>, T. Villegas<sup>a</sup>, K.M. Granero<sup>a</sup>, A. Becerra<sup>a</sup>, M.Á. López<sup>b</sup>, M. Expósito<sup>c</sup>, and Y. Fundora<sup>a</sup>

<sup>a</sup>General, Digestive Surgery and Liver Transplantation Department, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Granada, Spain; <sup>b</sup>Hepatology Department, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Granada, Spain; and <sup>c</sup>Department of Research, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Granada, Spain

---

### ABSTRACT

**Background.** We describe the results of our liver transplantation (LT) patients for hepatocellular carcinoma (HCC) in 2004 to 2012 to determine the differences on the basis of time on the waiting list to establish the risk of recurrence of liver disease.

**Methods.** Clinical variables were recorded for both donors and recipients as well as variables of diagnosis, the use of transarterial chemoembolization during the waiting list time (WLT), complications, re-transplantation, and exitus. Fifty-eight patients were analyzed. Mean age was  $57 \pm 8$  years (men, 83%; 48 patients). Viral etiology of HCC was 50% ( $n = 29$ ); alcoholic, 26% ( $n = 15$ ); and others, 24% ( $n = 14$ ).

**Results.** Exitus was established in 24 patients (41%); only 5 patients (7%) were attributable to HCC. In the cohort of patients with less than 6 months of WLT, we registered both higher rates of downstaging protocols (10.7% vs 7.5%) and tumor size (3 cm vs 2 cm) compared with the other group. Bivariate studies were conducted according to the WLT (WLT <6 months, WLT  $\geq$ 6 months), finding differences in recurrence of liver disease ( $P < .05$ ). This fact was confirmed after a binary logistic regression.

**Conclusions.** Our results in a subgroup of less than 6 months of WLT included patients with increased tumor size or presentation of multiple nodes, with a worse prognosis and therefore to be prioritized in the treatment of LT. Therefore, in our population there is a significant risk of tumor recurrence in patients with less WLT for LT, but it cannot be overestimated to all type of patients with HCC.

---

**T**HE MAJOR problem for a wide application of liver transplantation (LT) is no longer the need of surgical advances, pharmacological skills, or the surgeon itself, but it is the shortage of donors. Even in countries with high donation rates, such as Spain, the excess of candidates induces a steady expansion of the time that patients spend on the waiting list and of their likelihood of death while waiting [1].

For patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who are initially being listed for LT, it is very important to acknowledge the staging of the tumor and its prediction of the risk for post-transplant recurrence. We must understand not only that the patient has a tumor, but also that the HCC will affect the 5-year patient survival rate because of its risk of recurrence [2].

For HCC patients, the dropout risk during the waiting list time (WLT) might also be reduced by treating the tumor to slow its progression. Locoregional treatments, such as resection, ablation, and transarterial chemoembolization (TACE), have been proposed as neoadjuvant therapies before LT, which should be selected according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) scoring system [3].

---

\*Address correspondence to Carlos San Miguel, General, Digestive Surgery, and Liver Transplantation Department, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Avenida Fuerzas Armadas s/no. 18014, Granada, Spain. E-mail: [sanmiguel.carlos@gmail.com](mailto:sanmiguel.carlos@gmail.com)

Although these procedures have been proven as effective, there are no studies that support its short- or long-term benefits. The effectiveness for locoregional treatment for HCC patients prior to LT is unclear [4].

Locoregional therapies are only recommended if the median WLT exceeds 6 months.

Nevertheless, the practice of treating HCC patients before they are placed on the waiting list or while they are awaiting has thus gained favor and is now the standard of care in most transplant centers [5]. However, there is no strong evidence for WLT shorter than 6 months.

Because of these controversial facts, we describe our series of LT patients by HCC, attending to their WLT, to determine the risk of recurrence of the tumoral disease and to analyze the behavior of the tumor during WLT.

## METHODS

A retrospective, observational study was performed, including all patients who underwent LT for HCC in our center from 2004 to 2012. They were divided into 2 main cohorts (WLT <6 months, WLT ≥6 months). Clinical variables were recorded for both donors and recipients, as well as variables of diagnosis, the use of TACE during the WLT, complications, graft dysfunction, re-transplantation, and exitus.

We included some patients into a downstaging procedure to treat patients initially outside criteria for LT to reach T2 stage HCC, to fulfill Milan Criteria (MC).

Data was analyzed with IBM SPSS Statistics 19 software.

## RESULTS

Fifty-eight patients were analyzed. Mean age was  $57 \pm 8$  years (men, 83%; 48 patients). Viral etiology of HCC was 50% (n = 29); alcoholic, 26% (n = 15); and others, 24% (n = 14).

Mean Child-Pugh stage was  $6 \pm 2$ ,  $14 \pm 3$  in the model for end-stage liver disease (MELD). Median MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) values before LT versus after LT were 82.4 (55.4–105.1) versus 75.7 (53.3–102.6) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively.

TACE was performed in 38 patients on the waiting list (65.5%).

During surgery, a temporary portocaval shunt was performed in 38 patients (65.5%). The piggy-back technique was used in all cases involving hepatectomy, with preservation of native retrohepatic vena cava.

Arterial anastomosis was developed in 50% of cases between the donor's celiac trunk and common hepatic artery of the recipient. Biliary reconstruction was hepato-choledochal in 93% of cases (n = 54), without placing Kehr drainage.

We registered, attending to the WLT <6 months, 67.9% of cases with a single nodule of HCC consisting a median size of 3 cm (2–4 cm). Downstaging protocol was performed in 10.7% (n = 3) of cases.

On the other hand, the WLT ≥6 months group presented 30.8% of cases of single nodules, with a median tumor size of 2 cm (1–3 cm) and a downstaging rate of 7.5% (n = 2).

There were 5 cases of post-reperfusion syndrome, and 2 patients required re-transplantation for acute graft dysfunction.

Exitus was established in 24 patients (41%); only 5 patients (7%) were attributable to HCC.

Bivariate studies were conducted according to the WLT (WLT <6 months, WLT ≥6 months), finding differences ( $P < .05$ ) in recurrence of liver disease, among other variables (CHILD score, MELD, and follow-up of patients). This fact was confirmed after the completion of a binary logistic regression in which we reached results for the recurrence of liver disease (the other variables were out of the model) (OR = 5.84; [95% CI, 1.74–19.55];  $P = .04$ ).

Consequently, this represents a crude OR, because it was the only variable included in the model, although it determines a relative risk of almost 6 times the recurrence of liver disease in patients with less than 6 months of WLT.

## DISCUSSION

For patients who are initially listed for LT and for patients who are seeking to retain their active status on the waiting list, the accurate identification and staging of the HCC is very important [2].

Hence, early detection of a recurrent tumor has great importance, because mean survival without specific treatment is under 1 year [6].

The MC were adopted as guidelines for LT in HCC patients because they identified a population with an excellent outcome that appeared to be equivalent to that of patients who underwent LT without HCC. Nevertheless, it has been proven that there is no particular tumor size with no risk of recurrence; furthermore, the degree of risk is not the same for all patients within the MC [7].

The ideal staging system for HCC should take into account tumor stage, liver function, and functional status of the patient. Several staging systems have been developed over the time, although none has gained worldwide acceptance [8].

Our center is located in a city of Andalusia, in southern Spain. We work as a community with other LT hospitals to classify HCC patients in the same line to order equivalent treatments.

This classification in the waiting list is based on MELD, to be competitive to patients with other non-tumoral indications.

When HCC patients had a tumor size >3 cm or multiple nodules, it was first classified as MELD 18, with 1 point added per month, during the WLT. This system has been changed since December 2006, and HCC is not actually prioritized, but our series counts from 2004 to 2012.

When MELD is strictly applied, it can result in lower waiting list mortality rates; however, it can also lead to shorter post-transplantation survivals, longer hospitalizations causing higher healthcare costs, and a greater number of re-transplantations [9].

We consider that this has been the main reason of our results related to the WLT <6 months. We included in this period of time patients with large tumor size or multiple nodules, traducing poor prognosis, and consequently having early LT.



Locoregional therapies have been recommended to reduce the dropout risk for HCC candidates awaiting LT.

However, when HCC patients have prospects of longer waiting times, they are given locoregional bridging therapies almost everywhere [10].

TACE is the treatment most frequently used in our center in patients listed for LT or included in a downstaging program. We performed it in 38 patients (65.5%), having a downstaging rate of 10.7% versus 7.5% (WLT <6 months vs WLT ≥6 months).

#### CONCLUSIONS

In our experience, HCC patients with less than 6 months of WLT present a risk of recurrence of liver disease almost 6 times higher than those with WLT ≥6 months. It is mainly explained because this subgroup included patients with increased tumor size or presentation of multiple nodules, with a worse prognosis and therefore to be prioritized in the LT.

However, our series has a limited number of cases, so we hope to get more conclusive results in future times on the study of liver recurrence in patients diagnosed with HCC.

#### REFERENCES

[1] Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: the value of pharmacokinetic models. *Hepatology* 2010;51:12–5.

[2] Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, et al. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17(Suppl 2):S117–27.

[3] Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology* 2010;51:165–73.

[4] Di Bisceglie AM. Pretransplant treatments for hepatocellular carcinoma: do they improve outcomes? *Liver Transpl* 2005;11(Suppl 2):S10–3.

[5] Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:272–9.

[6] Roma J, Balbi E, Pacheco-Moreira L, et al. Impact of model for end-stage liver disease score on long-term survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2012;44:2423–7.

[7] Roberts JP, Venook A, Kerlan R, et al. Hepatocellular carcinoma: ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:925–9.

[8] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–22.

[9] Pretagostini R, Peritore D, Olivetti A, et al. Patients on liver transplantation waiting list with Model for End-Stage Liver Disease score ≥30: experience in the Organizzazione Centro Sud Trapianti macro area. *Transplant Proc* 2013;45:2610–2.

[10] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36.

## Role of Transarterial Chemoembolization to Downstage Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria

C. San Miguel<sup>a,\*</sup>, K. Muffak<sup>a</sup>, J. Triguero<sup>a</sup>, A. Becerra<sup>a</sup>, T. Villegas<sup>a</sup>, F. Nogueras<sup>b</sup>, M. Expósito<sup>c</sup>, and Y. Fundora<sup>a</sup>

<sup>a</sup>General, Digestive Surgery and Liver Transplantation Department, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Granada, Spain; <sup>b</sup>Hepatology Department, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Granada, Spain; and <sup>c</sup>Department of Research, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Granada, Spain

---

### ABSTRACT

The practice of treating candidates for liver transplantation (LT) for hepatocellular carcinoma (HCC), with locoregional therapies, is common in most transplantation centers. We present our results using transarterial chemoembolization (TACE) as a neo-adjuvant treatment in our center between 2002 and 2013 to determine its effectiveness in downstaging (DS) HCC within the Milan criteria (MC). Clinical variables were recorded of both donors and recipients, such as diagnosis and treatment, variables related to its etiology, the use of TACE as a neo-adjuvant treatment, immunosuppressive therapy, toxicity, recurrence of disease, exitus, and others. Sixty-four patients were analyzed. Median age was 57 (range, 51–64) years. In this study, 84% (54) were male and 16% (10) were women. Etiology of HCC was viral in 47% (30), alcoholic in 25% (16), and other in 28% (18). TACE was conducted in 45 patients (70%). Every patient included in our study presented a T2 stage (of tumor-nodes-metastasis [TNM]) before surgery, thus within the MC. However, DS protocol was performed in 5 patients (7.8%). We performed a bivariate analysis, having assessed that the use of TACE decreases T2 stage into T1-T0 stage ( $P < .05$ ). We have also calculated the recurrence-free survival, which reaches up to 80% to 125 months. Furthermore, even though the statistical differences are not consistent due to the simple size presented, we conclude that TACE is a safe and effective therapy to control HCC progression during the waiting list time.

---

**H**EPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) patients on the waiting list (WL) for liver transplantation (LT) can experience tumor growth beyond the accepted criteria for LT. The practice of treating HCC patients with hepatic resection or locoregional therapies before they are placed on the WL or while they are waiting has thus gained favor and is now the standard of care in most centers worldwide [1]. For these patients, the dropout risk might also be reduced by treating the tumor to slow its progression.

The type of locoregional treatments include transarterial chemoembolization (TACE) and standard ablation techniques, such as radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection, to be chosen according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) [2].

TACE extends the survival of patients with BCLC stage B from a median of 16 months (untreated cases) to a median of up to 19–20 months [3].

Although these procedures have a well-established efficacy in prolonging the survival of patients with HCC, no studies strongly support and exactly measure their effectiveness in reducing the risk of dropout among patients with HCC who are candidates for LT [4].

Neo-adjuvant treatments have the three main purposes of controlling HCC progression for expected long waiting times, identifying patients with different probabilities of cancer progression, and helping in balancing the priority of HCC and non-HCC candidates for LT [5].

---

\*Address correspondence to Carlos San Miguel Méndez, General, Digestive Surgery and Liver Transplantation Department, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Avenida Fuerzas Armadas s/n, 18014, Granada, Spain. E-mail: [sanmiguel.carlos@gmail.com](mailto:sanmiguel.carlos@gmail.com)

**Table 1. Demographics of Population in Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain)**

Number of patients	64
Gender	Male 54 (84%), female 10 (16%)
Age	57 (51–64)
BMI	27.4 (18.6–36.3)
Child-Pugh	6 (5–8)
MELD	15 (11–16)
Etiology	Alcohol 16 (25%) HBV 8 (12%) HCV 15 (24%) HBV + HCV 7 (11%) Primary biliary cirrhosis 2 (3%) Cryptogenetic cirrhosis 4 (6%) Mixed etiology 12 (19%)
TACE regimen	45 (70%)

Abbreviations: BMI, body mass index; MELD, model for end-stage liver disease; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

Locoregional therapy as a bridging strategy for patients on the WL aims to decrease tumor-related dropout rates and reduce the incidence of recurrent diseases after LT [6].

Regarding downstaging (DS), 5-year survival outcomes of patients undergoing LT after successful DS should be similar to those of patients who underwent transplantation following Milan criteria (MC) [7].

We aim to describe the experience in the use of TACE in our series of LT patients for HCC to assess the ability of DS in patients who are within the MC, and thus to determine if it prevents the recurrence of disease or improves survival rates.

## METHODS

We describe an observational, retrospective study, which included patients who underwent a LT for HCC in our center between 2002 and 2013.

Clinical variables were recorded of both donors and recipients, such as diagnosis and treatment, variables related to its etiology, use of TACE as a neo-adjuvant treatment, immunosuppressive therapy, toxicity, graft dysfunction, recurrence of disease, and exitus.

All their data were analyzed using SPSS 19.0 software to conduct bivariate studies to reach the aim of the study.

## RESULTS

Demographic characteristics of our population are described in Table 1. All patients had a whole liver graft as type of transplant from donors after brain-death. Every patient included in our study presented a T2 stage (of TNM) before surgery, thus within the MC. Nevertheless, a DS protocol was performed in 5 patients (7.8%), which means patients initially outside the criteria for LT could reach the T2 stage of HCC to fulfill MC. Median hospital stay after LT was 20 (range, 13–33) days. Exitus occurred in 42% of cases (27 patients), which only were attributable to HCC in 5 patients (7%).

According to two cohorts based on HCC stage (TNM before surgery vs TNM after surgery), we found the following

results, based on the histopathological correlation in TNM after TACE regimens. Results are presented in Table 2.

There were 3 missed patients because their TNM was not registered. Consequently, we developed a bivariate study (McNemar test) that found differences in DS patients with the use of TACE ( $P < .05$ ). Recurrence-free survival (Kaplan-Meier test) was likewise calculated, without obtaining differences, but reaching values of up to 81% at 125 months.

## DISCUSSION

Locoregional treatments for HCC had increased in the last decade, and they can have a positive impact on tumor growth control. For T1 tumors and expected WL time less than 6 months, there is no evidence that these treatments are beneficial. However, for T2 tumors and for longer waiting times, neo-adjuvant treatments are usually performed [5]. In our center, we have almost conducted TACE exclusively because radiologists have an extended experience in its use and they have produced acceptable outcomes.

Locoregional treatments can be used as neo-adjuvant therapies with two intentions in the setting of LT: to prevent the dropout from the WL in patients who are included for LT (“bridging therapies”) or to decrease the tumor size and number in patients initially presenting with tumors who do not meet locally acceptable criteria for LT (“DS procedure”) [8].

Nevertheless, bridging therapies have a low level of evidence for prognosis leading to a weak recommendation in its use, especially in patients with less than 6 months of WL time [6].

We have performed TACE in 70% of patients (45) but with a homogenous distribution in WL <6 months versus  $\geq 6$  months (48.7% vs 51.3%). Our center does not currently follow a protocol based on WL time to establish the neo-adjuvant treatment in HCC patients.

Despite this fact, we defend the usefulness of neo-adjuvant treatment in patients whose HCC is at risk or shows signs of progression while waiting for a graft, either the lower or upper WL to 6 months. Moreover, the role of DS is still to be defined due to the low number of prospective studies published [5].

Five patients (7.8%) in our series were included in the WL after having approached a DS procedure. After treatment with TACE, they reached T2 stage, fulfilled MC, and, consequently, were considered for LT.

There is debate about how best to assess successful DS. Most available reports have used the MC to define it [9], as we have considered before listing for LT.

**Table 2. Histopathological Correlation After TACE Regimens (TNM Before LT vs TNM After LT)**

	T0-T1 Post-LT	T2 Post-LT	T3-T4 Post-LT	Total
T0-T1 pre-LT	0 (0%)	1 (2.38%)	1 (2.38%)	2 (4.76%)
T2 pre-LT	17 (40.47%)	15 (35.71%)	8 (19.05%)	40 (95.24%)
T3-T4 pre-LT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	17 (40.47%)	16 (38.09%)	9 (21.43%)	42 (100%)

The presence of vascular invasion and extrahepatic disease has been evaluated as absolute contraindications in our study.

We have divided our series into 2 cohorts (TNM before surgery vs TNM after surgery), to assess the effectiveness of neo-adjuvant treatment with TACE. We have presented almost 40% of patients with a T0-T1 stage after surgery, having reduced the preceding number of patients with T2 stage (40 to 16). The response is based on the amount of viable tumor after TACE and the differentiated necrosis produced, which is detected by contrast computed tomography or magnetic resonance imaging.

We have also increased the percentage of patients in T3-T4 stage (9), in whom the neo-adjuvant treatment had no benefit. These results are consistent because of cancer progression.

In addition, although there were no statistical differences with the Kaplan-Meier test, we have achieved a patient recurrence-free survival rate of up to 81% at 125 months.

Even though there is no strong evidence on how to treat HCC with neo-adjuvant strategies, there is a widespread attitude to treat most patients on the WL, as we have focused in this article.

In conclusion, in our experience treating patients with HCC within the MC, the use of TACE as a neo-adjuvant procedure allows DS in these patients, with beneficial outcomes over 10 years of follow-up. However, the main limitation of our study was a small sample size and its development as a single-center study. Therefore, we need to obtain studies with a higher level of evidence. We are now researching variables that could improve our management

of HCC during the WL period, and thus, decrease recurrent disease and control tumor progression over time.

## REFERENCES

- [1] Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900–9.
- [2] Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:272–9.
- [3] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–42.
- [4] Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data in sorafenib safety. *Hepatology* 2010;51:165–73.
- [5] Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, et al. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol* 2013;58:609–18.
- [6] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–22.
- [7] EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–43.
- [8] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9.
- [9] Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547–57.

## Immunosuppression Strategies in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Virgen de las Nieves University Hospital

C. San Miguel\*, Y. Fundora, J. Triguero, K. Muffak, T. Villegas, A. Becerra, D. Garrote, and J.A. Ferrón  
General, Digestive Surgery, and Liver Transplantation Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

---

### ABSTRACT

**Background.** We describe an observational, retrospective study that included patients who underwent a liver transplantation (LT) for hepatocellular carcinoma (HCC) in our center between 2004 and 2012.

**Methods.** Clinical variables were recorded for donors and recipients as diagnosis and treatment, immunosuppressive therapy, toxicity, graft dysfunction, recurrence, and exitus. Fifty-eight patients were analyzed. The mean age was  $57 \pm 8$  years. The viral etiology of HCC was 50% (n = 29), alcoholic 26% (n = 15), and others, 24% (n = 14). Regarding initial immunosuppressive strategy (IS), 51 patients (87.9%) were treated with standard regimen with corticosteroids (CS) and tacrolimus (TA), compared with 7 patients with impaired renal function (12.1%) who underwent a delayed therapy with calcineurin inhibitors (CNI) + mycophenolate mophetil (MMF) + CS. Concomitant use of anti-CD25 monoclonal antibodies was less than 10%. Regarding maintenance, 43 patients (74.1%) were treated with MMF + CNI versus 15 treated only with TA (25.9%).

**Results.** Recurrence of HCC was approximately 12%: 7 patients (2 hepatic only, 5 also extra-hepatic). Exitus was established in 19 patients (32.75%); only 3 patients (5.17%) were attributable to HCC. Bivariate studies were conducted according to the initial IS (standard regimen versus delayed therapy) and maintenance therapy (MMF + TA versus TA alone), with no differences in any of them in recurrence, treatment toxicity, graft rejection, and dysfunction.

**Conclusions.** In our experience with the IS, we found no differences in the development of recurrent disease, treatment toxicity, development of graft dysfunction, or rejection. We believe that individualized immunosuppressive therapy in these patients is safe and effective.

---

**H**EPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) is the seventh most common cancer and the third leading cause of cancer mortality worldwide [1].

Over the past 15 years, its incidence has more than doubled. Every year, there are 500,000 new cases in the Asia-Pacific region, often caused by chronic hepatitis B virus (HBV) infection. In addition, in the United States and Europe, an increased incidence of hepatitis C virus (HCV) has led to an increased incidence of HCC [2,3].

Liver transplantation (LT) is considered to be the most efficient therapeutic option for patients with liver cirrhosis and early-stage HCC in terms of overall survival and recurrence rate. Nevertheless, tumor recurrence occurs in 3.5% to 21% of

recipients despite careful pre-transplant staging and patient selection [4].

Immunosuppression is now personalized to the individual patient on the basis of several factors, including underlying etiology of liver disease, renal function, comorbidities, and the patient immunological state.

---

\*Address correspondence to Carlos San Miguel, MD, General, Digestive Surgery, and Liver Transplantation Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Avenida Fuerzas Armadas s/n, 18014, Granada, Spain. E-mail: [sanmiguel.carlos@gmail.com](mailto:sanmiguel.carlos@gmail.com)

**Table 1. Demographics of Population in Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain)**

Number of patients	58
Sex	Male 50 (86%), female 8 (14%)
Age, years	57 ± 8
Child-Pugh score	6 ± 2
Model of End-Stage Liver Disease score	14 ± 3
Etiology	Alcohol, 15 (26%) HBV, 8 (14%) HCV, 15 (26%) HBV+HCV, 6 (10%) Primary biliary cirrhosis, 1 (2%) Cryptogenetic cirrhosis, 3 (3%) Mixed etiology, 10 (19%)
Type of transplant	Whole liver graft in all cases
Type of donor	Donors after brain death in all cases

These include omission of corticosteroids (CS) in HCV infection and those with major metabolic risk factors, the minimization of calcineurin inhibitors (CNI) in the presence of renal dysfunction, and the use of low-dose of mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) in patients with malignancy [5].

Theoretically, the different grades of immunosuppression in liver transplant recipients could influence tumoral progression or recurrence of the disease.

Thus, the development of new therapeutic strategies is crucial to decrease recurrence rates and to improve the overall survival rates of these patients.

Research into the relation between immunotherapy and HCC recurrence are ongoing in many clinical and experimental trials.

We describe our series of LT patients with HCC, attending to different immunosuppression strategies (IS), to determine graft response in terms of rejection, dysfunction, or recurrence of the tumoral disease.

## METHODS

We describe an observational, retrospective study that included patients who underwent a LT for HCC in our center between 2004 and 2012.

Clinical variables were recorded for donors and recipients as diagnosis and treatment, immunosuppressive therapy, toxicity, graft dysfunction, recurrence, and exitus. All of their data were analyzed with the use of SPSS 19.0 software.

## RESULTS

Demographic characteristics of our population are described in Table 1.

Regarding initial IS, 51 patients (87.9%) were treated with a standard regimen with CS and tacrolimus (TA), compared with 7 patients with renal dysfunction (12.1%) who underwent a delayed therapy with CNI + mycophenolate mophetil (MMF) + CS. Concomitant use of anti-CD25 monoclonal antibodies was less than 10%.

Regarding maintenance, 43 patients (74.1%) were treated with MMF + CNI versus 15 treated with TA only (25.9%).

Recurrence of HCC was approximately 12%: 7 patients (2 hepatic only, 5 also extra-hepatic). Mean recurrence rate was 17 ± 7 months.

Exitus was established in 19 patients (32.75%); only 3 patients (5.17%) were attributable to HCC.

Bivariate studies were conducted according to the initial IS (standard regimen versus delayed therapy) and maintenance therapy (MMF + TA versus TA alone), with no differences in any of them in extra-hepatic or hepatic recurrence, treatment toxicity, graft rejection, and dysfunction.

We also performed bivariate studies to predict whether other demographic or clinical factors were related to hepatic or extra-hepatic recurrence such as sex, age, etiology, waiting list time, TNM (classification of malignant tumours: tumor, nodes, metastasis) after surgery, complications, rejection, re-transplantation, and recurrence of viral disease and found differences only in the waiting list time and TNM after surgery ( $P < .05$ ). However, after a binary logistic analysis was conducted, these were not included as predictors of recurrence of HCC.

## DISCUSSION

After 10 years of experience in LT, we believe that the best IS is to individualize the treatment in each case. Our protocol is based on the use of a combination of TA and CS.

The most appropriate immunosuppression for HCC patients after liver transplant is still debated. There are only a few studies that investigate the influence of different immunosuppressive drugs on HCC recurrence after LT [6].

It is widely accepted that the pathologic status of HCC is closely related to the risk of HCC recurrence, and patient survival has improved by use of the Milan criteria for selecting transplant candidates [7].

According to other results, basiliximab induction therapy might have a negative impact as a strong immunosuppression on early HCC recurrence within 1 year.

In this regard, we considered a relation between IS and early recurrence (within 1 year) of HCC because its exposure was maximal during this period.

The HCC that recurred within 1 year might have an aggressive nature, and the late recurrence of HCC might be related to many other complex factors [6].

We found a recurrence rate of approximately 12% (7 patients). Nevertheless, mean recurrence was approximately 17 months, and only 2 patients were treated with antibodies.

Indeed, our patients who died had not been treated with daclizumab, basiliximab, or others.

Mortality was established in 19 patients, but only approximately 5% were attributable to HCC recurrence (3 patients).

All of these patients had disease recurrence after 1 year of LT. Two of the patients who died had been treated with monotherapy (either TA or cyclosporine). Others were treated with TA + MMF.

The other consideration is whether the use of an mTORi can prevent the recurrence of HCC.

A retrospective analysis of the US Scientific Registry of Transplant Recipients database suggested less recurrence in patients exposed to sirolimus [5].

Two meta-analyses came to the same conclusion [8,9].

In our series, none of our patients who had a recurrence of HCC had been treated with everolimus or sirolimus. mTORi were included in our protocol because efficacy had been proven.

An approach with an analysis of molecular and cellular phenotype of the actual HCC tissue in the explant may guide individual IS in these patients.

## CONCLUSIONS

In our experience with the immunosuppressive treatment, we found no differences in the development of recurrent disease (hepatic or extra-hepatic), treatment toxicity, development of graft dysfunction, or rejection.

Despite the evidence presented in the literature, we believe that other cohorts may be more strongly related to these aspects as related to surgery or neo-adjuvant treatment.

Furthermore, we have tried to study other demographic and clinical factors related to recurrence of HCC.

Notwithstanding, although we have found differences in waiting list time and others, it is not the aim of this study, and none can be proven as independent factors of recurrence.

The sample size presented is limited, and therefore more studies are needed to extract more representative conclusions. We are further researching new relations between this malignancy worldwide and its predictors of recurrence.

## REFERENCES

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.
- [2] Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:10–7.
- [3] Davila JA, Kramer JR, Duan Z, et al. Referral and receipt of treatment for hepatocellular carcinoma in United States veterans: effect of patient and nonpatient factors. *Hepatology* 2013;57:1858–68.
- [4] Castroagudin JF, Molina-Pérez E, Ferreiro-Iglesias R, et al. Strategies of immunosuppression for liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2011;43:711–3.
- [5] McCaughan GW, Sze K, Strasser S. Is there such a thing as protocol immunosuppression in liver transplantation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:1–4.
- [6] Lee JY, Kim YH, Yi NJ, et al. Impact of immunosuppressant therapy on early recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:192–203.
- [7] Fiorentino M, Altamari A, Ravaioli M, et al. Predictive value of biological markers for hepatocellular carcinoma patients treated with orthotopic liver transplantation. *Clin Cancer Res* 2004;10:1789–95.
- [8] Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62–9.
- [9] Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:411–9.

# DISCUSIÓN

Nuestro grupo pertenece a uno de los cuatro hospitales de la comunidad autónoma de Andalucía considerados de referencia en la realización de TH. Presentamos una serie de 64 pacientes TH por HCC entre los periodos comprendidos entre 2002 y 2013, fecha en la que se desarrolla el programa de TH en nuestro centro.

Como se ha descrito en el apartado de Material y Métodos, presentamos dos cohortes temporales diferentes, dado que dos de los estudios publicados se realizaron con anterioridad y comprendiendo sólo el periodo de 2004 a 2012. Por el mismo motivo, existen ciertas diferencias en los resultados entre algunos datos numéricos de los distintos estudios, explicados porque los pacientes han participado en ambos estudios y motivando por lo tanto diferencias en el seguimiento. No obstante, todos estos datos se han cotejado y actualizado en publicaciones posteriores, tras exhaustivas revisiones de la base de datos obtenida a partir del Servicio de Documentación de nuestro hospital.

Hemos realizado un total de 306 TH hasta el 31 de diciembre de 2013, momento en que termina la cohorte de nuestro estudio. De este total, se han realizado 64 TH por HCC, lo que corresponde aproximadamente a un 20% del volumen total de pacientes trasplantados, cifra que se correlaciona con los estándares descritos en la literatura.

A continuación, se describirá la Discusión en base a tres apartados, correspondientes a los tres artículos que he presentado como Resultados de esta Tesis Doctoral.

## **INFLUENCIA DEL TIEMPO EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA RECIDIVA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (Artículo original: INFLUENCE OF WAITING LIST IN RECURRENCE DISEASE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA)**

Tradicionalmente, España se ha constituido como uno de los países con mayor índice de realización de TH. Pese a ello, las indicaciones de éste han sufrido una importante transformación cualitativa y cuantitativa a lo largo de los últimos años, determinando una creciente necesidad en el número de donantes y que, consecuentemente, se traduce en altas



cifras de mortalidad en LEQ en trasplante electivo y urgente [4.4% vs. 5.4% en España en 2012, respectivamente, según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)].

Este hecho denota la importancia que tiene el tiempo que pasan los pacientes en LEQ, con mayor motivo cuando es debido a un HCC, dado que se trata de una patología neoplásica con riesgo de progresión de enfermedad. En este período de tiempo se puede experimentar un crecimiento del tumor más allá de los criterios aceptados para el TH, convirtiendo a estos pacientes en no subsidiarios de un tratamiento curativo. De esta forma, durante el tiempo que pasan en LEQ, debemos entender no sólo que el paciente tiene un tumor, sino que también éste afectará la tasa de SV a 5 años a través del riesgo de recurrencia de enfermedad (87). Por el mismo motivo, la detección temprana de la recurrencia de HCC en pacientes trasplantados se convierte en prioritaria, ya que la SV media sin tratamiento específico es menor de 1 año (88).

A partir de estas premisas, y como se ha expuesto en la Introducción de esta Tesis Doctoral, se elaboraron en la Conferencia Internacional de Consenso de Zúrich de 2010 las recomendaciones sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del HCC, incluidas la evaluación de los candidatos a TH, los criterios de entrada y gestión de los pacientes en la LEQ, y el manejo de los mismos después del TH.

También se han elaborado las Guías de Práctica Clínica de HCC de la EASL y la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), con un mismo planteamiento que las recomendaciones elaboradas en Zúrich (Fig 21).

De esta forma, la práctica de tratar a los pacientes con HCC mediante cirugía (resecciones hepáticas) o TLRs, antes de entrar en LEQ o mientras están a la espera del TH, ha cobrado mucho interés y es ahora el estándar de tratamiento en la mayoría de centros de TH en todo el mundo (3). Para estos pacientes, el riesgo de exclusión o “drop-out” de la LEQ también puede reducirse mediante el tratamiento del tumor, con el fin de ralentizar su progresión. Sin embargo, aunque estos procedimientos tienen una eficacia bien establecida en el aumento de la SV de los pacientes con HCC, no hay estudios que apoyen firmemente y cuantifiquen con precisión la eficacia en la reducción del riesgo de exclusión de LEQ entre los pacientes con HCC candidatos a TH (66).

## GUÍAS DE RECOMENDACIÓN PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO POR HEPATOCARCINOMA

El TH está considerado el tratamiento de elección para pacientes con tumores uninodulares < 5 cm o ≤ 3 nódulos ≤ 3 cm (Criterios de Milán) en que la resección quirúrgica no está recomendada.

(Evidencia 2A; Grado de recomendación 1A).

La mortalidad perioperatoria y mortalidad al año del TH estimadas son, aproximadamente, de un 3% y ≤10%, respectivamente.

La extensión de los criterios para el TH en pacientes con HCC no puede recomendarse de forma estandarizada por evidencia insuficiente. Los criterios conocidos como “*up-to-seven*” en pacientes sin invasión vascular han presentado resultados esperanzadores, pero requieren de validación por estudios prospectivos.

(Evidencia 2B; Grado de recomendación 2B).

Los tratamientos neoadyuvantes pueden ser considerados como tratamientos locorregionales si el tiempo estimado en LEQ excede los seis meses, debido a los resultados obtenidos en términos de coste-efectividad, incluso en aquellos casos en que el pronóstico sea incierto.

(Evidencia 2D; Grado de recomendación 2B).

Las estrategias “*downstaging*” para pacientes que exceden los criterios convencionales de TH no debe ser recomendada, dado que necesita de mayor validación por estudios prospectivos.

Así mismo, la evaluación de estas estrategias debe realizarse de acuerdo a los criterios m-RECIST.

(Evidencia 2B; Grado de recomendación 2C).

El LDLT es una alternativa del TH convencional para pacientes que excedan seis o más meses en LEQ, y ofrece una ventana a posibles fuentes de investigación para extender los criterios de TH.

(Evidencia 2A; Grado de recomendación 2B).

Fig 21. Recomendaciones para el TH por HCC de la EASL/EORTC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (8)].

Las expectativas de crecimiento en el número de casos de HCC en los próximos años, así como la desigual distribución de injertos que ha determinado la escala MELD en la clasificación de estos pacientes, hacen que resulte fundamental establecer las bases de la priorización de los pacientes con HCC en LEQ.

Basado en la idea de que los pacientes con HCC están en riesgo de progresión de enfermedad durante el tiempo en LEQ, tradicionalmente se han priorizado estos pacientes, asignándoles puntos de excepción a la escala MELD. Este hecho ha dado lugar a un cambio dramático en el panorama del TH en los EE.UU., con un aumento exponencial en el número de TH por HCC. Antes de 2002, menos del 5%; desde la introducción de los CM y los puntos de excepción al MELD, un 22% en 2012 (89,90).

Paradójicamente, este criterio pone en cuestión la legitimidad de esta priorización ya que los pacientes con HCC podrían acceder a un número de injertos desproporcionalmente mayor comparado a pacientes en LEQ de TH por causas no-HCC. Además, teniendo en cuenta que los injertos constituyen un recurso muy limitado y entendiendo que constituyen, en la mayoría de los casos, un subgrupo de pacientes con peor pronóstico que otros con distintas indicaciones de TH.

Roberts y colaboradores, ya sugirieron en 2010 que retrasar el TH en los pacientes con HCC permitiría identificar a pacientes con metástasis pre-existentes que, de otra manera, aparecen generalmente inadvertidos antes de la realización del TH (91).

El estudio del tiempo en LEQ como factor determinante de recidiva tumoral de HCC ha sido principalmente estudiado en pacientes con LDLT, para los cuáles no existe prácticamente LEQ.

La principal conclusión a la que se llegó en un meta-análisis de 2013 (92) es que existe una mayor tasa de recurrencia de enfermedad de éstos, frente a pacientes trasplantados a partir de donantes en muerte encefálica; no obstante, la comparación entre estos dos grupos es difícil, dado que son grupos totalmente heterogéneos, tanto en la técnica quirúrgica como en las características del injerto, que pueden por lo tanto modificar el curso de la enfermedad.

Puesto que la aplicabilidad del LDLT mitigaría en parte la creciente necesidad de donantes y podría permitir la expansión de los criterios elegibles del TH, se necesitan más investigaciones, y concretamente más ECAs para determinar las causas de una menor supervivencia libre de enfermedad del LDLT vs. TH procedente de donantes en muerte encefálica.

Los mecanismos propuestos por los que el LDLT podría tener un mayor riesgo de recidiva de enfermedad incluyen: la liberación de citoquinas hepatotropas y el aumento del flujo vascular asociado con la regeneración hepática puede incrementar la proliferación de células residuales de HCC, lo que ha sido evidenciado tanto en modelos animales como humanos “*in vitro*” (83,93,94); la conservación de la vena cava inferior en el LDLT, que podría comprometer la

eliminación completa del tumor (83,95); y la mayor manipulación del hígado durante el LDLT, que puede promover la diseminación del HCC (96).

Debido a las diferencias geográficas entre la oferta y la demanda de órganos, existe una gran variabilidad en el acceso a órganos entre distintos países, e incluso entre regiones dentro de un mismo país. Está bien documentado que los pacientes son trasplantados con diferentes puntuaciones MELD en distintas regiones, con una mediana que varía hasta en 10 puntos (97). El resultado es que los pacientes con HCC tienen diferentes tiempos de espera y que los algoritmos de tratamiento preTH son diferentes en función de dónde se incluyen en LEQ.

Por otra parte, probablemente no exista un protocolo de actuación único e ideal aplicable a todas las poblaciones o grupos de trasplante, ya que en su idoneidad pueden influir aspectos como el número de pacientes en LEQ, el porcentaje de pacientes con HCC y el tiempo de espera en cada una de las unidades.

Otro aspecto a tener en cuenta y que dificulta la obtención de un consenso es que no todos los grupos españoles aplican los mismos criterios de indicación de TH para los pacientes con HCC.

Como se ha desarrollado en la Introducción de esta Tesis Doctoral, durante la V Reunión de Consenso Nacional (67), 15 de los 17 grupos trasplantadores nacionales decían aplicar algún tipo de priorización en pacientes con HCC. La mayoría utilizaba el sistema MELD (habitualmente en la práctica están entre los 15 y los 19 puntos) y se adjudicaban más puntos a los pacientes con tumores múltiples o solitarios de más de 3 cm.

La aplicación del MELD en la priorización de pacientes en LEQ ha obligado a introducir excepciones al mismo para dar oportunidad de ser trasplantados a los pacientes que presentan una buena función hepática. Los pacientes con HCC representan el paradigma de esta situación. La sistemática habitual consiste en identificar una puntuación MELD que asegure una igualdad de oportunidades de trasplante entre pacientes con patología tumoral y no tumoral (67). Esta puntuación se otorga a los casos de HCC con más riesgo de progresión tumoral y, por lo tanto, de ser excluidos de la LEQ (drop-out). Esta sistemática tiene el inconveniente de que una misma puntuación no es aplicable a todas las poblaciones, y probablemente la puntuación ideal pueda variar a lo largo del tiempo. En este aspecto influye, con seguridad, el significativo aumento de la incidencia de pacientes con HCC en determinadas áreas geográficas (67).

Nuestro centro se encuentra ubicado en la comunidad autónoma andaluza, en donde el Proceso Asistencial Integrado (PAI) del TH se realiza en comunidad con el resto de hospitales

trasplantadores de Andalucía, a saber: Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) y Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga). El objetivo de este trabajo común, gestionado y controlado por la Coordinación Autonómica de Trasplante (CAT), que es a su vez dependiente de la ONT, es hacer un abordaje diagnóstico y terapéutico coordinado e integrado en toda la comunidad andaluza.

Para alcanzar este objetivo, existe un consenso unánime en que la gestión de la LEQ se realice de acuerdo a criterios de gravedad, y no sobre la base de permanencia en lista. Este criterio temporal solo se tendrá en cuenta en aquellas excepciones en que el paso del tiempo influye en la progresión de la enfermedad sin que las fórmulas de medición de la gravedad de la función hepática la reflejen adecuadamente. Los pacientes a trasplantar estarán distribuidos en una LEQ electiva local, una LEQ preferente local y una LEQ preferente común.

En los pacientes con HCC, el PAI de 2011 distingue 2 grupos distintos (Fig 22):

- HCC de “alto riesgo”: uninodulares, entre 3 y 5 cm, y multinodulares (hasta un máximo de tres nódulos de no más de 3 cm) con  $\alpha$ FP mayor o igual a 200 ng/ml. Estos pacientes entran en LEQ electiva con una puntuación equivalente a 15 puntos de MELD, debiendo pasar 3 meses, sin posibilidad de trasplante en LEQ electiva, para poder acceder a LEQ preferente local. En la LEQ electiva se les irá sumando 1 punto/mes, de modo que si no se trasplantan en LEQ electiva en los 3 meses preceptivos para entrar en LEQ preferente local, en el momento de acceder tendrán ya una puntuación de 18 puntos, llegarán a lista preferente común cuando alcancen 21 puntos (1 punto/mes) pudiendo llegar hasta los 24 puntos como máximo, una vez lleven 6 meses en LEQ preferentes.
- HCC de “bajo riesgo”: uninodulares menores de 3 cm. Estos pacientes entran en LEQ electiva con una puntuación equivalente a 15 puntos de MELD, debiendo pasar 12 meses, sin posibilidad de trasplante en LEQ local, para poder acceder a LEQ preferente local. En la LEQ electiva se les irá sumando 1 punto cada 4 meses, de modo que si no se trasplantan en LEQ electiva en los 12 meses preceptivos para entrar en LEQ preferente local, en el momento de acceder tendrán ya una puntuación de 18 puntos. En esta lista sumarán un punto por cada dos meses de permanencia, llegarán a lista preferente común con 24 puntos pudiendo llegar hasta los 12 meses como máximo en listas preferentes.

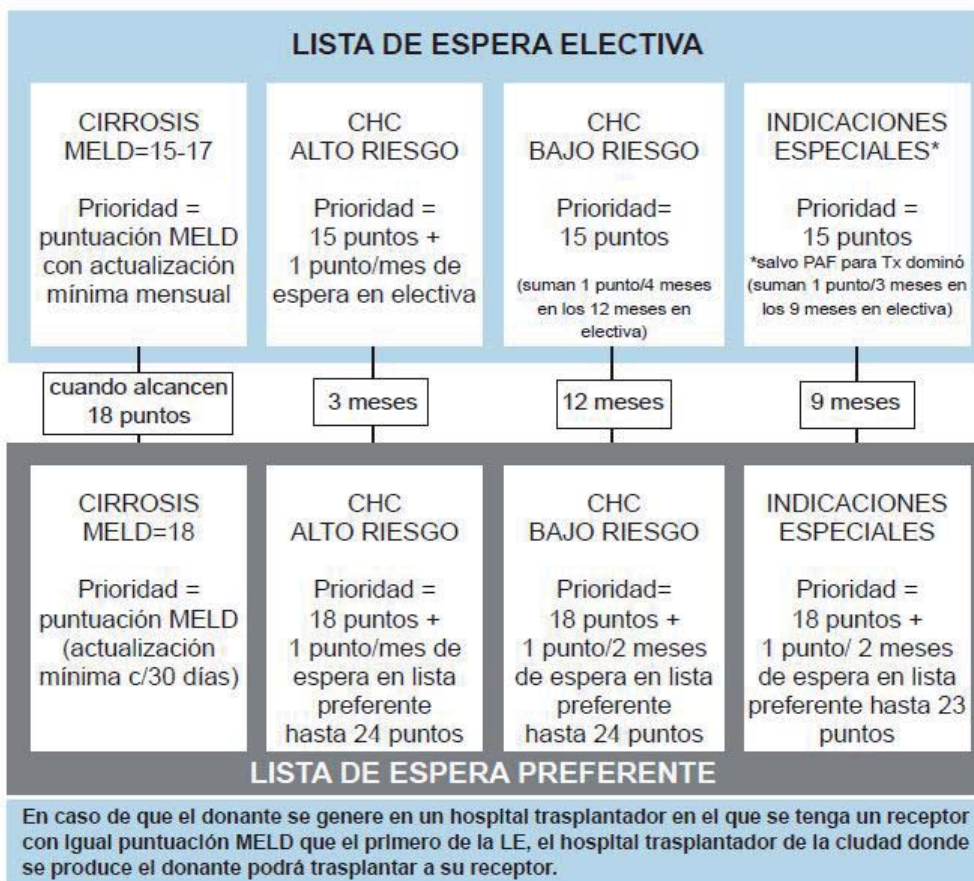


Fig 22. Priorización de LEQ por HCC en la Junta de Andalucía (PAI de TH de 2011).

No obstante, a partir de la elaboración del siguiente PAI, posterior a 2011, la priorización del HCC en Andalucía cambia (Fig 23), ya que no se prioriza en función de un “alto” o “bajo” riesgo, sino que se establece una puntuación basal común de 15 puntos de MELD, que irán consecutivamente aumentando 1 punto por mes en LEQ electiva. A los tres meses de estar en LEQ electiva, y por tanto ya con 18 puntos, entraran en la LEQ preferente local, obteniendo 1 punto por mes, hasta los 21 puntos, momento en el que se incluirán en la LEQ preferente común, con un baremo de 1 punto por mes, de la misma manera por tanto en ambas listas preferentes.

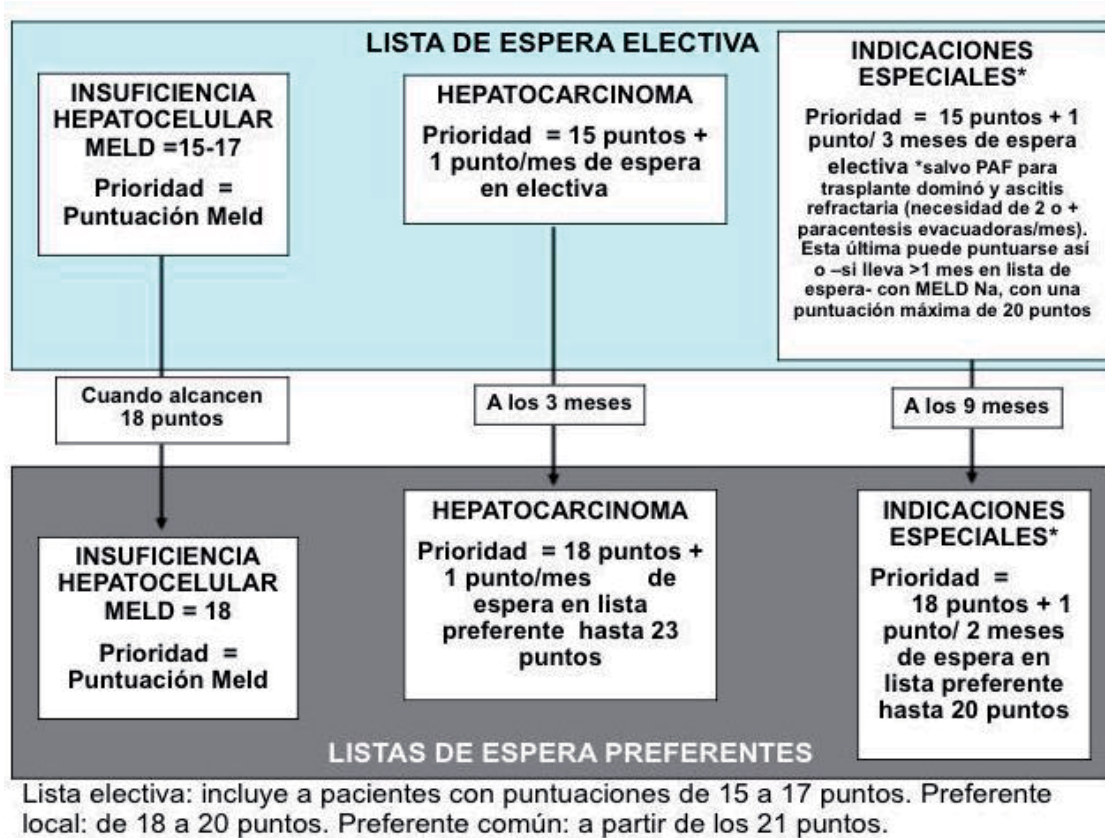


Fig 23. Priorización actual de LEQ por HCC en la Junta de Andalucía.

Revisando nuestros resultados, consideramos que probablemente este aspecto de la priorización del HCC en nuestra comunidad autónoma haya sido el responsable de tener un mayor índice de recurrencia de la enfermedad en tiempos de LEQ inferiores a los 6 meses, entre otras variables significativas (escala o clasificación de Child-Pugh, MELD y seguimiento). Este dato fue corroborado con la realización de un análisis multivariante, en donde obtuvimos una OR cruda de 5.84 (95% CI, 1.74–19.55; P = 0.04). Esta es quizá una limitación de nuestro estudio, ya que no se trata de una OR global o ponderada de Mantel-Haenszel, dado que las otras variables fueron excluidas de la ecuación del modelo multivariante y, por tanto, impide medir los posibles factores de confusión con la misma fiabilidad que con una OR global.

Pese a esta limitación, con nuestros resultados encontramos que los pacientes que pasan un tiempo en LEQ inferior a seis meses, tienen hasta casi seis veces más riesgo de experimentar recurrencia del HCC. Probablemente, si en nuestra comunidad autónoma no hubiéramos priorizado anteriormente los HCC en un “bajo” y “alto” riesgo, no hubiéramos obtenido estos resultados. Este hallazgo supone que hemos trasplantado antes (tiempo en LEQ inferior a seis meses) aquellos pacientes con HCC de “alto” riesgo y que, por tanto, presentaban un mayor tamaño del nódulo tumoral o incluso eran multinodulares (Fig 24), asociando en consecuencia

peor pronóstico y por ello siendo trasplantados antes. Probablemente, el análisis de esta variable con un periodo de tiempo más prolongado, y no limitado al año 2013 como hemos realizado por las características de nuestro estudio, cambie estos resultados, dado que ahora se priorizan de la misma manera todos los HCC.

HCC y LEQ	<6 MESES	>= 6 MESES
Lesión única < 5 cm	57.2 %	30.8 %
< 3 lesiones < 3 cm	32.1 %	57.7%
Downstaging	10.7%	7.5%
Nº lesiones (1)	67.9 %	30.8 %
Nº lesiones (2)	21.4 %	34.6 %
Nº lesiones (3)	10.7%	30.8 %
Mediana tamaño (Q25-Q75)	3 cm (2-4)	2 cm (1-3)

Fig 24. Características de nuestra serie de HCC dividida en dos cohortes de tiempo en LEQ (<6 meses Vs. ≥6 meses).

En cualquier caso, pese a las limitaciones de nuestros resultados, existen conclusiones similares descritas en la literatura. Samoylova y colaboradores (98) realizaron un estudio publicado en 2014 basado en 5000 pacientes TH por HCC y dentro de CM entre los periodos de 2006 a 2010 (pacientes extraídos de la UNOS en los EE.UU.).

Sus análisis demostraron que existía una recurrencia de enfermedad significativamente superior en pacientes TH por HCC con tiempos en LEQ inferior a 120 días, pese a que este efecto se regulariza con el tiempo, llegando a igualarse prácticamente a los cinco años postrasplante (Fig 25).

Así mismo, los pacientes que habían recibido un tratamiento neoadyuvante estaban expuestos a un mayor riesgo de recurrencia de enfermedad, especialmente en el primer año postTH. Los autores justifican este argumento debido a la mayor agresividad de la naturaleza de estos tumores. En la mayoría de los casos, esta recurrencia temprana es debida a la existencia de enfermedad extra-hepática (en forma de micro-metástasis indetectables) presente en el momento del TH que no puede ser eliminada mediante la neoadyuvancia. Por otra parte, esta diferencia en pacientes que han recibido neoadyuvancia no persiste más allá de dos años, de manera que es posible que los pacientes trasplantados más tarde presentaran micro-metástasis también al inicio, aunque siendo tumores de naturaleza más indolente y con un crecimiento más lento, lo que hace tarden más tiempo en ser clínicamente visibles.



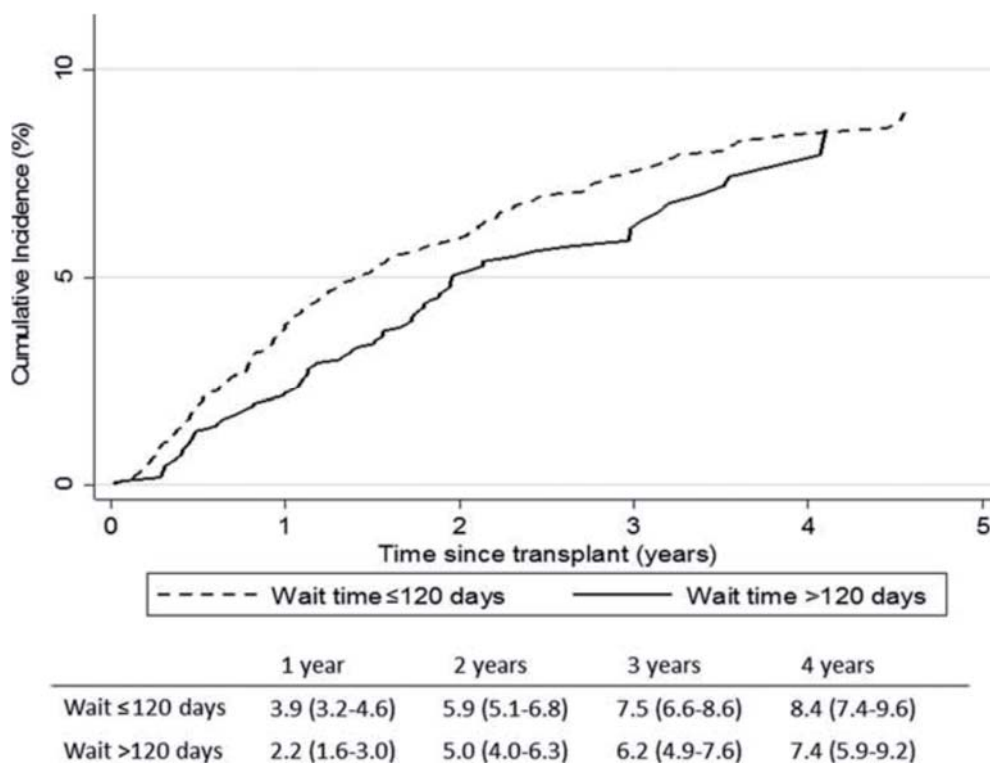


Fig 25. Incidencia acumulada de recurrencia de HCC en pacientes TH con LEQ  $\leq$  120 días Vs.  $>$ 120 días. [Imagen extraída de REFERENCIA (98)].

Halazun y colaboradores (99) han publicado también recientemente un estudio con pacientes extraídos del registro de la UNOS, evaluando la disparidad de resultados entre las distintas regiones de EE.UU en base al tiempo que permanecen los pacientes en LEQ, divididos en dos cohortes geográficas; regiones con largos tiempos en LEQ (LWTR) Vs. regiones con tiempos más cortos en LEQ (SWTR).

Las conclusiones extraídas de este estudio se fundamentan en el factor temporal en la LEQ, afirmando que tumores más agresivos son trasplantados precozmente en SWTR cuyos primeros resultados son, por tanto, peores que en el grupo de LWTR, donde se permite a estos pacientes tener progresión de enfermedad en la LEQ y la posibilidad de abandono de la misma si el tumor se encuentra avanzado (y fuera ya de CM).

El apoyo a esta hipótesis se evidencia mediante la comparación que realizaron en su estudio de las curvas de SV, comparando así la SV “por intención de tratar” (que incluye los casos de “drop-out”) con la SV global (casos “drop-out” eliminados) (Figs. 26 y 27).

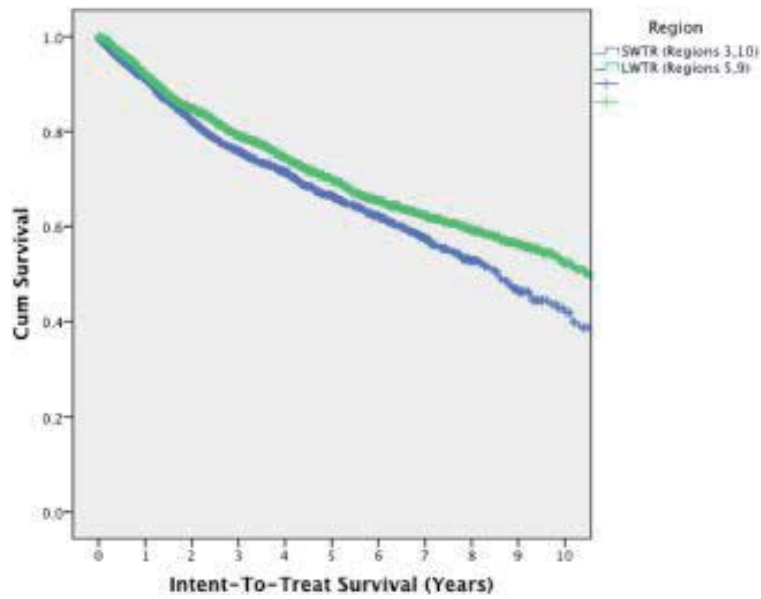


Fig 26. Comparación de curvas de SV “por intención de tratar” entre pacientes de SWTR Vs. LWTR. [Imagen extraída de REFERENCIA (99)].

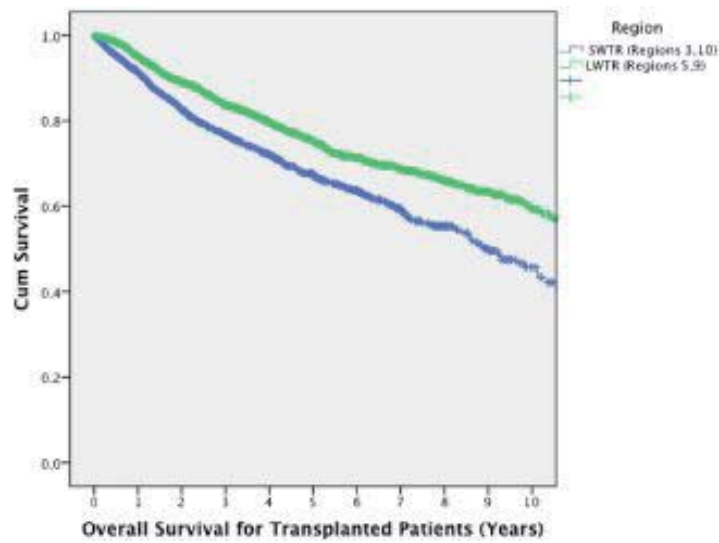


Fig 27. Comparación de curvas de SV global entre pacientes de SWTR Vs. LWTR. . [Imagen extraída de REFERENCIA (99)].

Durante el primer año, las diferencias en la SV vienen determinadas por la propia “selección natural”; cuando incluimos los casos de “drop-out” (Fig 26) existe una diferencia de un 1% que permanece durante 1.5 años; sin embargo, cuando eliminamos los casos de “drop-out” (Fig 27), existe una diferencia de hasta un 5% en la SV a un año entre los pacientes de SWTR y LWTR, cuya divergencia progresa con el tiempo.

Estos estudios apoyan nuestros resultados de haber presentado mayor índice de recurrencia en pacientes trasplantados con LEQ < 6 meses, dado que son pacientes que estaban clasificados como HCC de “alto riesgo”, y por tanto con peores factores pronósticos y naturaleza más agresiva.

En conclusión, nuestro estudio permitirá a largo plazo obtener resultados diferentes puesto que tras la modificación del último PAI de la Junta de Andalucía, se trasplanta a los pacientes con HCC en base a un grupo homogéneo de pacientes, en los cuáles probablemente resulte más sencillo detectar aquellos con naturaleza más agresiva que, bien serán tratados por infraestadificación, o bien serán excluidos de la LEQ, determinando mejores resultados en términos de SV global. En cualquier caso, esto son sólo hipótesis, que tendrán que ser contrastadas y corroboradas con futuras investigaciones.

### **PAPEL DE LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL EN LA INFRAESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR DENTRO DE LOS CRITERIOS DE MILAN (Artículo original: *ROLE OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION TO DOWNSTAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITHIN THE MILAN CRITERIA*)**

Conceptualmente, la neoadyuvancia se entiende como aquella estrategia de tratamiento que se administra antes de un procedimiento concreto para mejorar sus resultados. En términos generales, logra un mayor número de pacientes elegibles para el procedimiento propuesto, y mejora los resultados del mismo.

En el caso del TH para el HCC, los tratamientos neoadyuvantes (tales como la QETA y la ablación térmica por RF) se pueden utilizar para establecer BS o DS (79).

La limitada disponibilidad de injertos ha proporcionado el impulso para investigar tratamientos para el “early-stage” HCC en pacientes cirróticos (por ejemplo, mediante la inyección percutánea de etanol, la ablación por RF, la QETA, la radioterapia estereotáctica, la radioembolización con yttrium,...) para prevenir la progresión tumoral, actuando por tanto como “puente” hasta que un injerto esté disponible, concepto definitorio de la BS. Reservamos el concepto de BS para estrategias que se implementan en pacientes con HCC que ya cumplen inicialmente con los criterios de selección aceptados para el TH (CM) y que, de esta forma, pueden esperar hasta que un injerto hepático está disponible.

Esta “estrategia puente” puede ser eficaz por permitir a los candidatos a TH esperar por un tiempo más prolongado, o tener un mayor número de candidatos esperando el mismo tiempo (o ambos); y por mejorar los resultados del TH mediante la exclusión de pacientes cuya enfermedad recurrirá o deteniendo la progresión tumoral antes de que se produzca la diseminación extrahepática (79). La justificación de este tipo de tratamiento es clara, ya que la tasa de "drop-out" debido a la progresión del tumor en LEQ de TH oscila aproximadamente entre un 10 y un 20 % (100–102).

El tiempo en LEQ es por otra parte una variable irregular, dado que varía mucho en función del país contemplado (103), y por lo tanto la respuesta requerida de la BS, a efectos de resultados para prevenir la exclusión de la LEQ, también varía. Sin embargo, existen evidencias de los beneficios oncológicos de la BS más allá de su efecto "puente" para el TH en pacientes en LEQ (104).

En estudios no controlados, pacientes con buena respuesta local del tumor (respuesta patológica completa o  $\geq 60$  % de necrosis tumoral (105,106) después de TLRs con QETA o RF) tienen un mejor pronóstico después del TH. Sin embargo, los beneficios de la BS en pacientes en que se prevé un corto tiempo en la LEQ siguen siendo inciertos (107).

Los estudios que comparan las tasas de “drop-out” de los pacientes tratados y no tratados han sido difíciles de interpretar debido a poblaciones heterogéneas y diferentes criterios para el tratamiento (108). Además, no existen ECAs disponibles actualmente, lo que denota cierta incertidumbre en cuanto a la calidad de sus resultados. Sin embargo, la mayor parte de hospitales con grupos de TH realizan hoy por hoy BS.

En nuestro centro hemos procedido a realizar QETA como modelo de BS. La utilización de la QETA prácticamente de forma exclusiva, es debido a que disponemos de un equipo de radiólogos intervencionistas con muy amplia experiencia en el desarrollo de esta técnica.

La mayoría del aporte sanguíneo de un HCC es derivado de la arteria hepática en lugar de la vena porta. Esto ha llevado al desarrollo de técnicas diseñadas para eliminar el suministro de sangre del tumor mediante la embolización de partículas y/o infundir directamente la quimioterapia citotóxica en la rama de la arteria hepática que alimenta el tumor, principio de la QETA. La utilidad de la QETA realmente surge como opción razonable para el tratamiento de pacientes con HCC avanzado no resecable, con tamaños tumorales demasiado grandes o multifocales, como para ser tratados con técnicas de ablación percutánea tales como la ablación por RF. Son casos con función hepática relativamente preservada (escala o clasificación de Child-Pugh A o B) (Figs 4 y 5) y sin diseminación tumoral extrahepática,

invasión vascular, o trombo de la vena porta principal. Esta indicación está avalada por las guías de la AASLD y por un comité experto de la American Hepato-Pancreato-Biliary Association (38,109).

Pero por otra parte, Aloia y colaboradores (108) analizaron la utilización de QETA Vs. no QETA en pacientes en estadio T2 de la UNOS (por tanto cumpliendo CM), y asumiendo una tasas de respuesta de la QETA del 30% y de progresión tumoral del 7% mensual, respectivamente. El tratamiento con QETA obtuvo significación estadística en un intervalo concreto de la LEQ, entre los 4 y a los 9 meses ( $P < 0.05$ ). Cuando los tiempos de LEQ eran inferiores a 4 meses, las tasas de drop-out no eran estadísticamente significativas (20% versus 34%,  $P = 0.08$ ). De la misma manera, cuando el tiempo en LEQ superaba los 9 meses, las tasas de drop-out tendían a re-equilibrarse (33% versus 46%,  $P = 0.06$ ). Estos resultados permiten explicar por qué el beneficio de la QETA como tratamiento neoadyuvante se objetiva en algunos estudios y no en otros, con periodos de LEQ demasiado cortos o demasiado largos. Analizando los resultados de este estudio, el beneficio de la QETA puede estar limitada a aquellos pacientes TH de 4 a 9 meses desde la realización de la primera QETA. A pesar de las limitaciones de este estudio, sienta las bases del tratamiento neoadyuvante con QETA como BS para la mayoría de los centros trasplantadores, y permite una base razonable para posteriores investigaciones.

Respecto a nuestra experiencia, hemos realizado el procedimiento de la QETA en el 70% de los casos, 45 pacientes, pero con una distribución homogénea entre pacientes con tiempos en LEQ inferiores o superiores a los 6 meses (48.7% vs. 51.3%, respectivamente); por lo tanto, no podemos contrastar nuestros resultados con lo publicado en la literatura acerca del tiempo de eficacia de la BS, normalmente adaptado a pacientes con tiempos de LEQ superiores a los 6 meses (79). Este hecho es debido a que, a día de hoy, no disponemos de un protocolo en nuestro centro basado en el tiempo en LEQ para la realización de tratamientos neoadyuvantes en los pacientes con HCC. Nosotros basamos la aplicación de TLRs en el hecho de que el sistema de clasificación MELD no nos permite actualmente predecir el tiempo que van a pasar los pacientes en LEQ, decidiendo por lo tanto tratarlos todos de forma generalizada.

Por otra parte, en el período descrito en nuestro estudio hemos realizado la QETA como tratamiento neoadyuvante prácticamente estandarizado (en lugar de otros TLRs), por la preferencia referida del servicio de Radiología de nuestro centro; no obstante, a partir de los últimos dos años hemos cambiado el criterio de neoadyuvancia, según la siguiente premisa: en pacientes con tamaño tumoral  $< 3\text{cm}$  habitualmente se plantea la realización de una RF, y con tamaño tumoral  $> 3\text{cm}$  la realización de QETA. Este hecho nos permite plantear futuras

investigaciones respecto a la eficacia como tratamiento neoadyuvante de ambas técnicas. En cualquier caso, parece no existir una mayor eficacia con uno u otro tipo de TLR, sino que más bien es la combinación de éstos, la que determina una mejor respuesta como tratamiento neoadyuvante.

Recientemente, Agopian y colaboradores (110) han publicado la serie más grande reportada de pacientes con HCC tratados mediante TLR.

Su serie describe los resultados de 501 pacientes con HCC tratados entre los años 1994 y 2013 mediante TLRs previo a la realización del TH, solos o en combinación, con una mediana de seguimiento de más de 27 meses.

Una de las principales afirmaciones que sugieren en su estudio es que lograr una respuesta patológica completa (RPC) en un paciente con HCC tratado mediante TLRs es sinónimo de curación.

Del total de sus pacientes con RPC, 126, solamente tres presentaron recurrencia de enfermedad, y de éstos tan sólo uno falleció por HCC.

En la distribución del tipo de TLR, su muestra presentaba un 48% de pacientes tratados con QETA; un 35% tratados con estrategias de termoablación con RF; una combinación de ambos tratamientos en un 15% de los pacientes, y otros TLRs (inyección de etanol) en un 2% de la serie. La mayor tasa de RPC fue obtenida en la combinación de QETA con la termoablación por RF, lo que constituye según sus resultados como un factor predictor de mejor respuesta y por tanto mayor utilidad como estrategia neoadyuvante.

Los mecanismos de esta potencialidad en la combinación de ambos tratamientos no están del todo claros; por una parte, la realización de la QETA previa a la RF elimina la disipación de calor de ésta última, que hace se creen zonas más grandes de ablación normalmente; y por la otra, la realización de RF previamente constituye la creación de un anillo hiperémico alrededor de la lesión que delimitaría mejor la posterior zona de tratamiento con QETA.

En cualquier caso, concluyen que los mejores factores predictores de RPC son la evaluación radiológica del tratamiento neoadyuvante, después de su realización y previo al TH; la reducción en los valores de  $\alpha$ FP durante el tratamiento; el tiempo en LEQ (apoyado también en los resultados descritos por Halazun y colaboradores (99), ya comentados) y, lo más importante, el MELD: describen que un hay un 30% de probabilidad de mayor RPC por cada desviación estándar disminuida de MELD.

Aunque la puntuación MELD ha sido tradicionalmente adoptada como el *gold standard* en la predicción de mortalidad en LEQ en pacientes con enfermedad hepática, la relación entre ésta y la capacidad de los TLRs para lograr necrosis tumoral no había sido previamente reportado.

Por lo tanto, además del número y tamaño de las lesiones, la respuesta a los TLRs y el tiempo en LEQ son traductores de la biología tumoral y deberían tenerse en cuenta e incorporarse en el sistema de priorización de los pacientes con HCC en LEQ.

A pesar de la limitación de nuestros resultados, nuestro grupo defiende la utilización de tratamientos neoadyuvantes (mediante QETA) para pacientes con HCC en “early-stage” que se encuentren en riesgo o muestren signos de progresión del HCC mientras esperan un injerto disponible, ya sea durante un tiempo previsto menor o mayor a 6 meses en LEQ.

Para estudiar el papel de la QETA en nuestra serie, y su efecto en la infraestadificación de pacientes que se encuentran dentro de los CM y por tanto con criterios de trasplantabilidad, hemos dividido nuestra población en dos cohortes en función del estadio TNM, antes y después de la realización del TH. De los 45 pacientes a los que se ha realizado QETA en nuestra serie, hemos estudiado a 42 pacientes, dado que se perdieron tres casos en que no tenemos registrado su estadio TNM pre- o postTH. Todos estos pacientes, antes de realizar el procedimiento del TH presentaban, como máximo, un estadio T2 de la UNOS, dado que es el estadio máximo permitido para trasplantar según los CM.

Tras la realización de la QETA como BS, aproximadamente un 40% de nuestros pacientes presentaron un estadio T0-T1 de la UNOS en los resultados anatomopatológicos del explante, habiendo reducido sustancialmente el número de pacientes con estadio T2 de la UNOS (criterio de inclusión en la LEQ), de 40 casos a solo 16. Estos resultados presentaron significación estadística tras la realización de un test de McNemar ( $p < 0.05$ ).

La respuesta al tratamiento con QETA se mide en la cantidad de tumor viable, así como el porcentaje de necrosis obtenido con dicho TLR, medidos bien por TC o por RM, como en nuestra serie (77).

Burgio y colaboradores (111) postularon que si la evaluación radiológica de la respuesta tumoral después de QETA se correlacionase con la respuesta patológica, esto podría ser crucial en la predicción de los resultados del paciente y en la selección de pacientes para TH y su criterio de priorización en LEQ. La respuesta a la QETA, objetivada bien por criterios mRECIST o EASL, ha demostrado ser un factor pronóstico independiente, y asociado con una mejor supervivencia en los pacientes tratados con QETA (Fig 28) (111,112).

**CRITERIOS EASL (European Association for the Study of Liver)**

**CRITERIOS mRECIST (Modified response evaluation criteria in solid tumors)**

<b><u>RESPUESTA COMPLETA</u></b> Desaparición del realce arterial intratumoral.	Desaparición de todas las lesiones y de las adenopatías de aspecto patológico.
<b><u>RESPUESTA PARCIAL</u></b> Disminución $\geq$ 50% del total de las áreas de captación arterial.	Disminución $\geq$ 30% del total de las áreas de captación arterial.
<b><u>ENFERMEDAD ESTABLE</u></b> Ni respuesta parcial ni enfermedad en progresión.	Ni respuesta parcial ni enfermedad en progresión.
<b><u>ENFERMEDAD EN PROGRESIÓN</u></b> Incremento $\geq$ del 25% en el tamaño de las áreas de captación arterial o desarrollo de una nueva lesión.	Incremento del 20% en el diámetro total de las lesiones diana desde el inicio del tratamiento o desarrollo de nuevas lesiones.

Fig 28. Criterios de evaluación de respuesta radiológica basados en la cantidad y densidad de tumor viable. EORTC [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (112)].

La principal preocupación con respecto a la evaluación radiológica de la respuesta tumoral después de QETA es la posibilidad de sobreestimar la necrosis tumoral, como describieron Bargellini y colaboradores (113). En su serie, la necrosis del examen patológico fue incompleta en 59/157 (37,6%) de nódulos clasificados como de RPC en la TC con contraste. Sin embargo, la subestimación fue menos frecuente, debido a que sólo 3/72 (4,2%) nódulos clasificados como enfermedad estabilizada tenían porcentajes de necrosis  $>$  50%.

No obstante, la buena correlación entre la respuesta patológica y mRECIST o criterios EASL sugiere que la priorización del TH debería tener en cuenta la respuesta del tumor basado en el radiodiagnóstico (RM o TC) (111). Sin embargo, incluso en los nódulos considerados como RPC de acuerdo con criterios mRECIST o EASL, un depósito incompleto de lipiodol debe considerarse indicativo de remanente sustancial de enfermedad viable.

Por otra parte, también hay que destacar que en nuestro estudio se ha incrementado el porcentaje de pacientes con estadios T3-T4 de la UNOS en los resultados del explante a un



total de nueve, partiendo de ningún caso inicial, por las evidencias referidas en cuanto al criterio de inclusión en LEQ descritas anteriormente. Cinco casos de esta suma presentaron recidiva viral en el injerto, aproximadamente un 55%, de los cuales tres confirmaron una recurrencia hepática de la enfermedad neoplásica (aproximadamente un 33%), sin presentar ninguno de ellos recurrencia en forma de enfermedad extra-hepática. Uno de estos pacientes con recidiva del HCC falleció consecuencia de su enfermedad neoplásica, concretamente por una isquemia mesentérica secundaria a un trombo tumoral en la vena mesentérica superior. Su diagnóstico fue clínico y radiológico, y dadas las escasas posibilidades de curación que presentaba, fue desestimado para tratamiento quirúrgico.

La explicación de esta progresión en el TNM del explante podría radicar en casos en que el tratamiento con QETA no ha sido suficientemente efectivo, o bien casos que no estaban correctamente diagnosticados de inicio, y por tanto han experimentado progresión tumoral. Realizamos un análisis de SV de los pacientes tratados de forma neoadyuvante con QETA con un test de Kaplan-Meier, que no alcanzo la significación estadística, pero obtuvo tasas de SLE de hasta un 81% de los casos a los 125 meses, resultados de otra manera considerables.

Aunque la palabra *downstaging* hace referencia a cualquier reducción del estadio clínico de una enfermedad (por ejemplo, de T2 a T1); en el contexto del TH por HCC, se utiliza para las estrategias, DS, que permiten el trasplante de pacientes que en un primer momento no cumplen las características para el TH por estar fuera de los criterios aceptados (estadios T3 de la UNOS o superior). Las DS pueden realizarse por medio de los mismos tratamientos neoadyuvantes que han sido descritos para la BS, hecho que ha traducido tradicionalmente cierta confusión entre estos dos términos en la literatura.

Nuestro grupo ha realizado cinco casos (7.8%) de pacientes que entraron en LEQ después de haber presentado una DS. En estos casos, como en la realización de la BS, se procedió a la QETA como DS. Estos pacientes presentaron inicialmente un estadio T3 de la UNOS, sin evidencia de enfermedad diseminada, razón por la que se decidió en el Comité de TH de nuestro centro la realización de esta estrategia de infraestadificación. Como define este procedimiento, una vez los pacientes alcanzaron un estadio T2 de la UNOS y, por tanto, alcanzaron los CM con un exitoso infraestadiaje, se incluyeron en la LEQ para el TH. La medición del éxito de esta estrategia fue objetivado por pruebas de imagen (TC o RM) y, tal y como describen las recomendaciones de Zúrich, se esperó durante un período de tres meses

de observación tras el desarrollo de la neoadyuvancia para confirmar la conservación del estado de enfermedad.

De estos cinco casos, dos de ellos presentaron una incorrecta infraestadificación, dado que uno de los casos resultó ser un T3 en la anatomía patológica del explante, y el otro de ellos un T4a, este último con recidiva viral en el injerto, pero en ambos casos sin recidiva de la enfermedad neoplásica.

No obstante, no podemos extraer conclusiones derivadas de nuestra experiencia con las DS debido al limitado número de casos y escasa experiencia; empero, podría ser objeto de futuras líneas de investigación, ajenas a esta Tesis Doctoral.

Existe hoy en día todavía mucha controversia sobre cómo evaluar correctamente la respuesta de la DS, aunque la mayoría de los grupos parece inclinarse por los CM para definirla (74), tal y como hemos hecho en nuestro caso.

Respecto a las pruebas de imagen, existen grupos que abogan hoy día por la utilización de la PET-TC. Castilla-Lièvre y colaboradores han desarrollado un estudio recientemente con 33 pacientes, afirmando que la combinación de la 11C-choline y la 18F-FDG PET/CT presenta una elevada sensibilidad en la detección de potenciales lesiones por HCC, con una importante traducción pronóstica en los pacientes sometidos previamente a una DS (114).

Por otra parte, un reciente meta-análisis concluye que la utilización de la 11C-choline en el PET es mejor herramienta diagnóstica que la 18F-FDG PET/CT, especialmente en lesiones moderadamente diferenciadas de HCC. Sin embargo, en lesiones pobremente diferenciadas, o estadios más avanzados de enfermedad, debe considerarse la 18F-FDG PET/CT con mayor precisión diagnóstica (115).

Por último, como aceptan todos los grupos trasplantadores, la presencia de invasión vascular o de enfermedad extrahepática fueron evaluados como contraindicaciones absolutas en nuestro estudio para la DS.

## **ESTRATEGIAS DE INMUNOSUPRESIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (Artículo original: *IMMUNOSUPPRESSION STRATEGIES IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN VIRGEN DE LAS NIEVES UNIVERSITY HOSPITAL*)**

Aunque el TH es considerado como el tratamiento más eficaz para los pacientes cirróticos con HCC en “early-stage” en términos de SV, la recurrencia tumoral se produce entre un 3.5% y un 21% de los receptores, a pesar de la cuidadosa selección de sus candidatos (116).

La base del tratamiento IS es reducir el riesgo de rechazo del injerto una vez realizado el TH, pero su potencia farmacológica ejerce en un mismo tiempo un incremento del riesgo de crecimiento tumoral en forma de recidiva de la enfermedad; es por este motivo que existe una tendencia generalizada a disminuir la dosis de IS al mínimo que mantenga su eficacia (117). El éxito de este enfoque fue sugerido a partir de un estudio retrospectivo de 70 pacientes consecutivos sometidos a TH por HCC que recibieron CSA como tratamiento IS (118). Los niveles séricos de CSA fueron significativamente mayores en los pacientes con recurrencia del HCC en comparación con aquellos que permanecieron libres de enfermedad (278 frente a 170 ng/ml, respectivamente). El análisis de la Receiver Operating Curve (ROC) identificó un valor de CSA sérico óptimo de 190 ng/mL; pacientes con niveles de exposición más elevados a éste tenían una probabilidad de recurrencia del 33% (7 de 21 pacientes) en comparación con ninguno de los 49 pacientes restantes, con niveles más bajos de CSA (118).

Actualmente, el tratamiento IS se ajusta en base a una individualización de cada paciente, teniendo en cuenta distintos factores, tales como la etiología de la hepatopatía de base, la presencia de comorbilidades, y las funciones renal e inmunológica del paciente.

Después de diez años de experiencia en el TH, nuestro grupo ha llegado a la misma conclusión de que el mejor tratamiento IS es aquel basado en la individualización de cada caso.

Los corticosteroides (Cs) tradicionalmente han sido la piedra angular de la IS, y siguen siendo la primera línea de terapia y tratamiento inicial del rechazo agudo de aloinjertos en muchos centros.

El conflicto que plantean los Cs son los efectos secundarios [diabetes mellitus (DM), retención hídrica, hipertensión arterial, labilidad emocional, dislipidemias,...], razón por la cual muchos centros tratan de suprimirlos del tratamiento IS tan pronto como sea posible. No obstante, esto debe hacerse con cautela dado que la rápida retirada de esteroides puede precipitar un brote de una enfermedad subyacente (por ejemplo, hepatitis autoinmune o enfermedad inflamatoria intestinal) o desencadenar un episodio de rechazo.

Nuestro grupo comparte esta tentativa, dado que eliminamos el tratamiento con Cs de forma definitiva precozmente con el objetivo de disminuir los efectos secundarios descritos. Durante la primera semana postTH utilizamos metilprednisolona intravenosa en pauta descendente, seguido de deflazacort, también en pauta descendente, hasta suspender ambos en los primeros seis meses postTH, o incluso antes.

Una posible alternativa al tratamiento con Cs es la utilización de budesonida. Se trata también de un glucocorticoide, pero con menores efectos sistémicos dado su metabolismo hepático. La utilización de este medicamento plantea disminuir el riesgo de desarrollar DM postTH, secuela bastante común tras el tratamiento prolongado con Cs. De hecho, un estudio reciente revela pacientes postTH tratados con budesonida con éxito aparente (119). No obstante, se necesitan más estudios antes de poder recomendar su utilización de forma estandarizada. En nuestro grupo no existe experiencia en relación al tratamiento con budesonida hasta el momento.

Desde la aparición del TA a finales de los años ochenta, se ha confirmado su superioridad frente a CSA en un metaanálisis de 16 ECAs (120,121). TA fue superior cuando se analizaron la SV, la pérdida del injerto, el rechazo agudo, y el rechazo resistente a los Cs en el primer año. La incidencia de enfermedad linfoproliferativa fue similar en los dos grupos, aunque la DM de novo fue más frecuente en el grupo de TA. Los pacientes con CSA abandonaron el tratamiento con mayor frecuencia que los pacientes con TA. Una aportación interesante es que los autores estiman que, si tratásemos 100 pacientes con TA, comparados con CSA, evitaríamos el rechazo, la pérdida del injerto, y la muerte de nueve, cinco, y dos pacientes, respectivamente (120,121). Por este motivo, actualmente se trata con TA en la mayoría de los grupos, y se evita la utilización de CSA, como ocurre en nuestro caso, en que el TA constituye la base del tratamiento IS.

La dosificación de TA debe ser individualizada. Nuestro grupo comienza habitualmente con una dosis baja (0,5 a 1 mg cada 12 horas) en el día 1 tras la operación, para alcanzar un nivel de 7 a 10 ng/ml al final de la primera semana postTH. Manejamos niveles valle de entre 10-15 ng/ml

en el primer mes y de entre 5-10 ng/ml a partir del segundo mes. Utilizamos la dosis más baja posible, en ocasiones asociado a un agente auxiliar como el micofenolato mofetilo (MMF), un inhibidor de la síntesis de purinas, o a un anticuerpo monoclonal [daclizumab, basiliximab (BA),...] en pacientes con insuficiencia renal preoperatoria o en los que se prevé que pueda producirse un daño renal postTH.

Así mismo, un estudio reciente afirma que un régimen de IS libre de esteroides con TA y MMF se asocia con una tendencia hacia una mejor preservación de la función renal y una reducción del riesgo cardiovascular postTH (122). Es crucial alcanzar los niveles terapéuticos de TA de forma precoz. En un estudio de 493 receptores de TH, que fueron tratados con TA como tratamiento base de IS, los pacientes con niveles valle de TA >7 ng/mL tenían tasas más bajas de rechazo (moderado o grave) en comparación con los que tenían los niveles más bajos, al tomar una biopsia hepática a los seis días postTH como parte del protocolo del estudio (24 frente a 41%) (85).

BA y daclizumab son anticuerpos monoclonales humanizados contra el receptor de Interleukina-2 (IL-2). Estos agentes no son habitualmente utilizados en el TH, pero tienen un papel importante en el tratamiento del rechazo resistente a esteroides, así como para aquellos pacientes en que queremos hacer una minimización en la exposición de CNIs durante el periodo inmediatamente posterior al TH. La terapia con anticuerpos también puede permitir esquemas de IS libre de esteroides, si es necesario.

En nuestro caso, generalmente usamos las preparaciones de anticuerpos, BA fundamentalmente, en el raro caso de rechazo resistente a esteroides, y en situaciones en las que deseamos minimizar la dosificación de CNIs postTH, por ejemplo en pacientes que presentan insuficiencia renal antes del TH.

Existen estudios que argumentan que la inducción con BA podría suponer un riesgo de recurrencia temprana de HCC (durante el primer año postTH) (123).

En nuestra serie, únicamente dos de los siete pacientes que han recurrido el HCC tuvieron tratamiento previo con BA, pero sin embargo, ninguno de los cinco pacientes fallecidos por recurrencia de HCC había sido tratado previamente con anticuerpos antiCD25, por lo que nuestros resultados no apoyan completamente este argumento, teniendo en cuenta las limitaciones de nuestro estudio que impiden obtener resultados contrastables con estudios como el de Lee y colaboradores.

En conclusión, dado que ninguno de nuestros pacientes fallecidos había sido tratado con daclizumab, BA, ni otros anticuerpos monoclonales, no podemos afirmar que su uso aumente la mortalidad en nuestra serie relacionada con el HCC.

Los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos debido a la mayor esperanza de vida y a la exposición crónica a agentes IS, que no sólo privan la función inmune normal del paciente, sino que también pueden tener actividad pro-oncogénica directa. Por otra parte, la inmunodeficiencia a largo plazo coloca al receptor del trasplante en riesgo de infecciones por oncovirus, conducentes a la malignidad. De hecho, la incidencia de cáncer entre los receptores de trasplante es mayor que en la población general (124). Hemos considerado fundamental la relación existente entre la IS y la recurrencia temprana de enfermedad (en el primer año tras el TH), dado que es el periodo de máxima exposición a los IS. El HCC que recurre durante el primer año postTH presenta mayor agresividad, mientras que el relacionado con recurrencias tardías, posteriores al año, debería estar explicado por otros factores más complejos, de forma multifactorial (123).

A pesar de la nada despreciable tasa a 5 años de supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 60% -80% en pacientes TH por HCC irresecable en “early-stage”, aproximadamente del 3,5% al 21% de los mismos experimentará una recurrencia del HCC después del TH; pacientes por otra parte con un pronóstico sombrío (125). Parece ser que la recurrencia del HCC en los receptores de TH se produce ya sea a través de metástasis extrahepáticas ocultas no detectadas preoperatoriamente, o por medio de la liberación de células tumorales durante el procedimiento de TH, con la consecuente migración al injerto hepático (40% -70% de los casos) o a otros órganos (126). Campistol y colaboradores (124) han propuesto varias estrategias para disminuir la exposición del injerto a células tumorales circulantes, intentando por tanto disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar los criterios de elegibilidad para el TH en pacientes con HCC más avanzado (Tabla 1).

ESTRATEGIA	DEFINICIÓN
<b>Selección de receptores con niveles bajos de células HCC circulantes antes del trasplante</b>	La selección basada tanto en la morfología (volumen tumoral total $\leq 115 \text{ cm}^3$ ) como en la biología ( $\alpha\text{FP} \leq 400 \text{ ng / mL}$ ) parece excluir a los pacientes con HCC más agresivos (69).
<b>Disminución de la liberación peritrasplante de células HCC</b>	Utilización de la técnica "no touch" para la resección hepática durante la cirugía, dado que la movilización del hígado puede potencialmente aumentar el riesgo de liberación de células HCC.
<b>Prevención del injerto de células circulantes HCC en el hígado implantado</b>	<p>La lesión temprana del injerto hepático aumenta el riesgo de metástasis.</p> <p>El grado de invasión tumoral está relacionado con la aparición de rechazo agudo del injerto.</p> <p>Las estrategias de protección para prevenir las lesiones de isquemia-reperfusión podrían potencialmente disminuir las recurrencias.</p>
<b>Uso de medicamentos antitumorales.</b>	<p>Licartin (inyección de 131I metuximab) mejoró significativamente la supervivencia (127).</p> <p>Los inhibidores de mTOR han demostrado efectos protectores en estudios preclínicos y unicéntricos (128).</p> <p>La eficacia de sorafenib debe ser evaluada tras el trasplante hepático en pacientes con alto riesgo de recurrencia (129).</p> <p>La inhibición de la heparinasa a través de heparinas de bajo peso molecular o PI-88 podría prevenir la invasión tumoral y la aparición de metástasis.</p>

<b>Papel de la inmunosupresión personalizada mediante la actividad citotóxica de las células asesinas naturales (células NK)</b>	Debe evitarse la inmunosupresión excesiva.
--	--

Tabla 1. Estrategias propuestas para disminuir la exposición del injerto a células circulantes de HCC para evitar la recurrencia postTH [Imagen extraída y adaptada de REFERENCIA (124)]

Nuestros resultados se adecuan a los descritos en la literatura, presentando un 12% de recurrencia en nuestra serie, 7 pacientes, con una mediana de aparición de la misma a los 17 meses postTH. La mortalidad de nuestra serie es del 42%, aunque solamente fue atribuible al HCC en 5 casos, lo que corresponde a un 7% del total de pacientes. Todos estos pacientes fallecidos tuvieron recurrencia de la enfermedad después de un año de realizar el TH, lo cual argumenta en contra de una recurrencia temprana y, por tanto, debida exclusivamente a la terapia IS. De los 27 pacientes fallecidos, el 82% (22) de los mismos utilizaron TA, el 44% (12) MMF y solamente tres casos utilizaron anticuerpos monoclonales (11%). Cabe destacar otros tres casos (11%) de IS mediante CSA, correspondientes con casos del comienzo de nuestra serie y, por tanto, con distinto régimen de IS al actual.

La otra consideración importante es si los mTORis, everolimus y sirolimus (SIR) fundamentalmente, pueden prevenir la recurrencia del HCC. Existen estudios que apoyan la utilización de SIR en pacientes TH por HCC, demostrando menor recurrencia de enfermedad.

Everolimus a su vez, es una presentación semisintética de SIR, cuya utilización como agente IS en el TH está aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA).

Mientras everolimus es probable que tenga efectos similares a los de SIR en términos de IS, no ha sido estudiado adecuadamente en pacientes con HCC. Por otra parte, se ha desaconsejado tradicionalmente su utilización en los primeros treinta días después del TH debido a un mayor riesgo de trombosis de la arteria hepática, aunque estudios recientes comienzan a refutar esta teoría (130).

SIR es un agente IS con perspectivas muy interesantes para pacientes TH por HCC. Tanto *in vitro* como *in vivo*, estudios sugieren que este agente tiene propiedades antiproliferativas



contra el HCC, que pueden ser, al menos en parte, mediadas por la interferencia con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (131).

En un primer momento, varios estudios retrospectivos e informes de casos y controles indicaron un menor riesgo de recurrencia tumoral después del TH en pacientes con HCC con el uso de SIR en comparación con otro tipo de agentes IS (tales como el TA y la CSA) (132,133). Sin embargo, la validez de estos estudios es limitada por la propia estructura de los mismos, y dado que no consiguen determinar si los beneficios observados se debían a un efecto antitumoral específico o a un impacto en el TH en general, independientemente de su etiología.

Para discutir este aspecto, otro estudio analizó una serie basada en 2491 receptores adultos de TH por HCC y 12167 que fueron trasplantados por otros diagnósticos no-HCC (128). Todos los pacientes se mantuvieron con el mismo protocolo IS de mantenimiento durante al menos seis meses. En el análisis multivariante, el uso de SIR se asoció con un beneficio en la SV postTH que era específica para los pacientes trasplantados por HCC [riesgo relativo (RR) de muerte de 0,53; IC del 95%: 0,31-0,92]. Por el contrario, hubo una tendencia hacia menores tasas de SV con el uso de SIR en pacientes trasplantados por otros diagnósticos.

Otro metaanálisis (134) llegó a la conclusión de que, en comparación con un régimen de IS libre de SIR, el uso de un régimen basado en SIR redujo significativamente la recurrencia del tumor [odds ratio (OR) 0,30; IC del 95%: 0,16 a 0,55] y la mortalidad relacionada con la recurrencia (OR 0,29, 95 % CI 0,12 a 0,70).

En nuestra serie, ninguno de los pacientes que ha sufrido recurrencia de la enfermedad había sido tratado previamente con everolimus o SIR, de manera que no podemos corroborar con nuestros resultados los hallazgos de estos estudios. No obstante, una vez probada la eficacia de los mTORis, éstos se incorporaron al protocolo de IS de nuestro centro y actualmente forman parte del protocolo de IS en el tratamiento del HCC, además de en otros dos capítulos importantes: la insuficiencia renal y la aparición de neoplasias “de novo”. Cada vez son empleados con mayor frecuencia en nuestro grupo, pero todavía no en monoterapia.

Los resultados de las publicaciones descritas son alentadores; sin embargo, no debemos olvidar que se trata, en su mayoría, de estudios retrospectivos. Este hecho condiciona que por lo tanto puedan existir variables de confusión en los resultados, y por tanto con menor estimación para la población. Se necesitan fundamentalmente el desarrollo de más ECAs, para valorar el éxito a largo plazo de la IS basada en SIR y sus efectos secundarios, antes de que

pueda llegarse a la conclusión de que el SIR es el IS más adecuado para los pacientes que reciben TH por HCC.

A este respecto, se ha publicado recientemente en 2016 el estudio SiLVER (135), un ECA internacional, multicéntrico, prospectivo, que evalúa la recurrencia del HCC en pacientes TH por esta enfermedad mediante la utilización o no de pautas de IS conteniendo SIR. El estudio se divide en dos cohortes de pacientes; aquellos que reciben tratamiento IS basado en CNIs fundamentalmente (grupo A) frente a otro grupo con tratamiento IS basado en CNIs que, 4 a 6 semanas más tarde, añade SIR, dejando el tratamiento en combinación o en monoterapia (grupo B). El “endpoint” u objetivo principal es la medida de la SLE, y el “endpoint” u objetivo secundario la SV global. La incorporación de SIR en un régimen de tratamiento IS en pacientes TH por HCC incrementa la SLE y la SV global durante los primeros 3 a 5 años post-TH, en tanto en cuanto a partir de este momento, se igualan los resultados en ambos esquemas de tratamiento (Fig 29). Es importante también destacar que el subgrupo de pacientes con HCC de “bajo riesgo” (cumpliendo CM) tiene un beneficio importante en la utilización de SIR en el post-TH inmediato, a diferencia de los HCC de “alto-riesgo” (con criterios expandidos), que muestran leve o nulo efecto en la utilización de éste. Así mismo, dentro del grupo B, los pacientes que utilizaron SIR en monoterapia presentaron mejor SLE y SV global que los que lo utilizaron en combinación con otros agentes IS y antiproliferativos.

De cualquier forma, representaban una pequeña proporción de pacientes del estudio (19.2%), por lo que no será probablemente un dato muy concluyente a nivel de extrapolación de resultados.

El estudio SiLVER por lo tanto abre la puerta a futuras investigaciones en la estandarización del tratamiento IS del HCC con mTORis, tales como el SIR, dados sus resultados alentadores.

Finalmente, en nuestra experiencia con el tratamiento IS, no hemos encontrado diferencias en el desarrollo de recurrencia de enfermedad de HCC (ni en forma de metástasis hepáticas ni extra-hepáticas), toxicidad del tratamiento, desarrollo de disfunción del injerto o rechazo del mismo.

A pesar de los resultados presentados en la literatura, consideramos que probablemente existan otras cohortes que, si bien no tienen una relación tan directa, si lo hagan de una forma multifactorial, tal es el caso de variables quirúrgicas o de tratamientos neoadyuvantes administrados, y por tanto, necesitamos de más estudios, ECAs particularmente, que avancen en el campo de la investigación de la IS en el HCC.

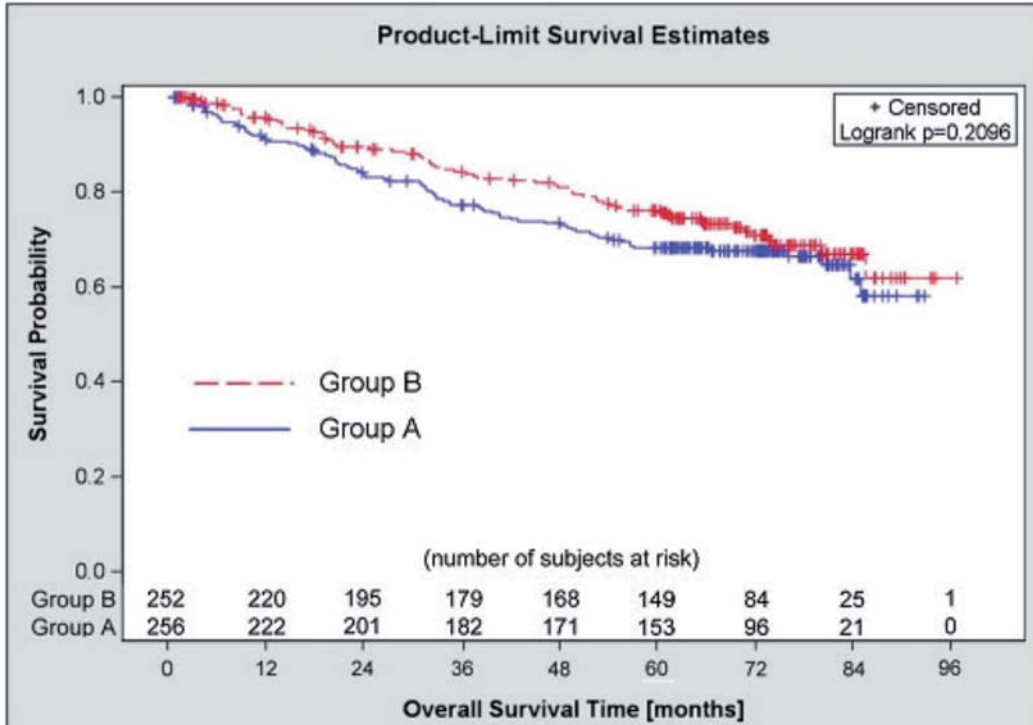
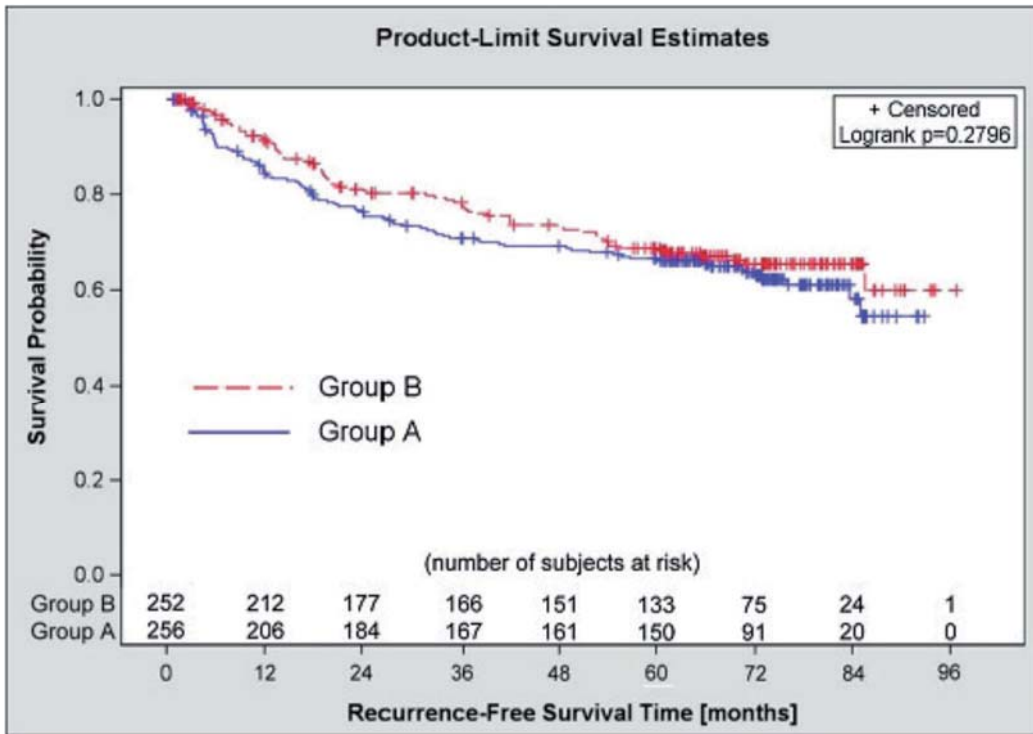


Fig 29. Efficacy data on intention-to-treat population [Imagen extraída de REFERENCIA (135)].

# CONCLUSIONES

Nuestra experiencia en el tratamiento del hepatocarcinoma mediante trasplante hepático y los resultados que presentamos, validan, corroboran y se ajustan a los procedimientos diagnósticos y terapéuticos descritos en la literatura que, por otra parte, son adoptados de forma estandarizada por los grupos trasplantadores de todo el mundo.

En cuanto a la evaluación específica del manejo del hepatocarcinoma en nuestro centro, podemos concluir los siguientes preceptos:

1. Los pacientes que pasan un tiempo en lista de espera inferior a seis meses, tienen hasta casi seis veces más riesgo de experimentar recurrencia del hepatocarcinoma. La priorización del hepatocarcinoma en nuestra comunidad autónoma ha sido el principal responsable de tener un mayor índice de recidiva de la enfermedad en tiempos de lista de espera inferiores a este intervalo, dado que suponen pacientes con “alto” riesgo y que, por tanto, presentaban un mayor tamaño del nódulo tumoral o incluso eran multinodulares, asociando en consecuencia peor pronóstico y por ello siendo trasplantados antes.
2. El tratamiento neoadyuvante, expresado como tratamiento locorregional mediante quimioembolización transarterial, es eficaz tanto en la realización de estrategias “bridging” como estrategias “downstaging” :
  - Nuestro grupo defiende la utilización de la quimioembolización transarterial para pacientes con hepatocarcinoma en “early-stage” que se encuentren en riesgo o muestren signos de progresión de enfermedad mientras esperan un injerto disponible, ya sea durante un tiempo previsto menor o mayor a 6 meses en lista de espera, permitiendo una correcta infraestadificación de estos pacientes y por tanto determinando mejor pronóstico en variables de resultado del trasplante hepático.
  - No hemos conseguido determinar diferencias a nivel de recidiva de enfermedad neoplásica en relación a la utilización de la quimioembolización transarterial, por lo que entendemos que existirán otras variables implicadas que deberán ser objeto de estudio en futuras investigaciones.
3. El éxito de la inmunosupresión en los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma radica en la individualización del tratamiento. En nuestra experiencia con el tratamiento inmunosupresor, no hemos encontrado diferencias en el desarrollo de

recidiva de enfermedad de hepatocarcinoma (ni en forma de metástasis hepáticas ni extra-hepáticas), toxicidad del tratamiento, desarrollo de disfunción del injerto o rechazo del mismo. Todos los pacientes fallecidos como consecuencia del hepatocarcinoma tuvieron recidiva de la enfermedad después de un año de realizar el trasplante hepático, lo cual argumenta en contra de una recidiva temprana y, por tanto, debida exclusivamente a la terapia inmunosupresora.

# CONCLUSIONS

Our experience in treating HCC patients with LT and the results of this study validate, corroborate, and are consistent with the diagnostic and therapeutic procedures reported in the literature, which have been adopted as standard by transplantation societies worldwide.

The conclusions of our assessment of HCC management in our center are as follows:

1. The LT prioritization policy for HCC patients in our autonomous community is the main reason for the higher recurrence rate detected in patients on the SWL for less than six months, because these are high-risk patients with larger or even multinodular tumors who are scheduled for LT earlier due to their worse prognosis.
2. Neoadjuvant treatment: The experience of our team supports the use of TACE in patients with early-stage HCC who are at risk or show signs of disease progression after waiting for an available graft, regardless of the expected SWL time (< or > 6 months), permitting the correct understaging of these patients and resulting in superior LT outcomes.
3. The success of immunosuppression in transplanted HCC patients resides in the individualization of treatments. Our experience with immunosuppressive treatment revealed no differences in the rates of HCC recurrence (hepatic or extra-hepatic metastasis), treatment toxicity, or graft malfunction/rejection. All patients who died from their HCC had a recurrence of the disease more than one year after LT, which argues against an early relapse and would be exclusively attributable to the immunosuppressive therapy.

## REFERENCIAS

1. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol.* 2013;58(3):609–18.
2. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. Vol. 40, *Journal of Gastroenterology.* 2005. p. 225–35.
3. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004 Nov;240(5):900–9.
4. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007 Feb;13(2):272–9.
5. Lau WY, Yu SCH, Lai ECH, Leung TWT. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006 Jan;202(1):155–68.
6. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003 Feb;37(2):429–42.
7. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):e11-22.
8. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908–43.
9. Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: the value of pharmacokinetic models. *Hepatology.* 2010 Jan;51(1):12–5.
10. Galun D, Basaric D, Zuvela M, Bulajic P, Bogdanovic A, Bidzic N, et al. Hepatocellular carcinoma: From clinical practice to evidence-based treatment protocols. Vol. 7, *World Journal of Hepatology.* 2015. p. 2274–91.
11. NCI. Cancer trends progress report. Natl Cancer Inst. 2012;(http://progressreport.cancer.gov):progressreport.cancer.gov.
12. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1485–91.
13. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47 Suppl(July):S2-6.
14. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Foreman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Vol.

- 2008, International Agency for Research on Cancer. 2010. p. 1–5.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Vol. 11, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013. p. <http://globocan.iarc.fr>.
  16. Kew MC. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. *J Hepatocell Carcinoma*. Dove Press; 2014 Aug;1:115–25.
  17. S. van M, R.A. de M, P.D. S, K.J. van E. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: Evidence and controversies. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6744–56.
  18. Osaki Y, Nishikawa H. Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review. *Hepatol Res*. 2015;45(1):59–74.
  19. P3. Epidemiología, prevención y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis. [Internet]. Available from: <http://www.ciberehd.org/programas-de-investigacion/p3-epidemiologia-prevencion-y-tratamiento-de-la-infeccion-por-virus-de-la-hepatitis>
  20. Harnois DM. Hepatitis C Virus Infection and the Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma. *JMCP*. 2012 Jan;87(1):7–8.
  21. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. Vol. 5, *World Journal of Hepatology*. 2013. p. 528–40.
  22. Hutin Y, Kitler ME, Dore GJ, Perz JF, Armstrong GL, Dusheiko G, et al. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(1):20–9.
  23. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, Mcglynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-medicare database. *Hepatology*. 2011;54(2):463–71.
  24. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. Vol. 28, *Seminars in Liver Disease*. 2008. p. 339–50.
  25. Nobili V, Alisi A, Grimaldi C, Liccardo D, Francalanci P, Monti L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: Coincidence or comorbidity? *Pediatr Obes*. 2014;9(5):e99–102.
  26. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E, et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer*. 2013;132(3):645–57.
  27. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. In: *Gastroenterology*. 2004.
  28. Chiesa R, Donato F, Tagger a, Favret M, Ribero ML, Nardi G, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(2):213–6.
  29. Wild CP, Pionneau FA, Montesano R, Mutiro CF, Chetsanga CJ. Aflatoxin detected in



- human breast milk by immunoassay. *Int J Cancer*. 1987;40(3):328–33.
30. Liu Y, Chang C-CH, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2125–36.
  31. Nahon P, Ganne-Carrié N, Trinchet J-C, Beaugrand M. Hepatic iron overload and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;34(1):1–7.
  32. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology*. 2001;33(3):647–51.
  33. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004;83:1–1438.
  34. Gwon D, Ko G-Y, Yoon H-K, Sung K-B, Kim JH, Lee SS, et al. Hepatocellular carcinoma associated with membranous obstruction of the inferior vena cava: incidence, characteristics, and risk factors and clinical efficacy of TACE. *Radiology*. 2010 Feb;254(2):617–26.
  35. Forner A, Rodríguez de Lope C, Reig M, Rimola J, Varela M. [Early diagnosis of primary liver cancer: imaging versus genetics]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Jul;100(7):423–9.
  36. Graf D, Vallböhmer D, Knoefel WT, Kröpil P, Antoch G, Sagir A, et al. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma. Vol. 25, *European Journal of Internal Medicine*. 2014. p. 430–7.
  37. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplant*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2011 Oct;17(S2):S44–57.
  38. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Vol. 53, *Hepatology*. 2011. p. 1020–2.
  39. Vilana R, Forner A, Garcia A, Ayuso C, Bru C. [Hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging, and treatment strategy]. *Radiologia*. 2010;52(5):385–98.
  40. Chen L, Zhang L, Bao J, Zhang J, Li C, Xia Y, et al. Comparison of MRI with liver-specific contrast agents and multidetector row CT for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 15 direct comparative studies. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1520–1.
  41. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev*. 2007 Aug;33(5):437–47.
  42. Caturelli E, Solmi L, Anti M, Fusilli S, Roselli P, Andriulli A, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1356–62.
  43. Adam R, Karam V, Delvart V. European Liver Transplant Registry. . [www.eltr.org/spip.php?rubrique37](http://www.eltr.org/spip.php?rubrique37). 2013.

44. Hrsa. OPTN : Organ Procurement and Transplantation Network. U. S. Department of Health and Human Services. 2012. p. 23.
45. 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 Mar 14;334(11):693–700.
46. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology.* 1992;16(1):132–7.
47. Lubrano J, Huet E, Tsilividis B, Francois A, Gorla O, Riachi G, et al. Long-term outcome of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic nonfibrotic liver with no viral hepatitis or alcohol abuse. *World J Surg.* 2008;32(1):104–9.
48. Cauchy F, Fuks D, Belghiti J. HCC: Current surgical treatment concepts. Vol. 397, *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2012. p. 681–95.
49. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, Bruix J, Sherman M, Omata M, et al. World Gastroenterology Organisation Guideline. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010 Sep;19(3):311–7.
50. Tan CK, Law NM, Ng HS, Machin D. Simple clinical prognostic model for hepatocellular carcinoma in developing countries and its validation. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2294–8.
51. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg.* 2001;234(1):63–70.
52. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1908–16.
53. Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, Ohdan H. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma classified as child-pugh class B. *World J Surg.* 2011;35(4):834–41.
54. Galun DA, Bulajic P, Zuvela M, Basaric D, Ille T, Milicevic MN. Is there any benefit from expanding the criteria for the resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver? Experience from a developing country. *World J Surg.* 2012 Jul;36(7):1657–65.
55. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky H, Clavien PA. “state of the art” in liver resection and living donor liver transplantation: A worldwide survey of 100 liver centers. *World J Surg.* 2009;33(4):797–803.
56. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;237(5):686-91-3.
57. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg.* 2006;243(3):364–72.
58. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg.* 2013 Feb;100(3):388–94.

59. Vennarecci G, Laurenzi A, Santoro R, Colasanti M, Lepiane P, Ettorre GM. The ALPPS procedure: a surgical option for hepatocellular carcinoma with major vascular invasion. *World J Surg.* 2014 Jun;38(6):1498–503.
60. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: Decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(1):16–22.
61. Mise Y, Sakamoto Y, Ishizawa T, Kaneko J, Aoki T, Hasegawa K, et al. A Worldwide Survey of the Current Daily Practice in Liver Surgery. *Liver cancer.* 2013;2(1):55–66.
62. Zhou Y-M, Shao W-Y, Zhao Y-F, Xu D-H, Li B. Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2011;56(7):1937–43.
63. Fancellu A, Rosman AS, Sanna V, Nigri GR, Zorcolo L, Pisano M, et al. Meta-Analysis of Trials Comparing Minimally-Invasive and Open Liver Resections for Hepatocellular Carcinoma. *J Surg Res.* 2011 Nov;171(1):e33–45.
64. Li N, Wu Y-R, Wu B, Lu M-Q. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2012;42:51–9.
65. Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and Long-term Outcomes after Laparoscopic and Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Global Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;20(4):1203–15.
66. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology.* 2010 Jan;51(1):165–73.
67. Pardo F, Pons JA, Briceño J, en nombre de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. [V Consensus Meeting of the Spanish Society for Liver Transplant on high-risk recipients, immunosuppression scenarios and management of hepatocarcinoma on the transplant waiting list]. *Gastroenterol y Hepatol.* 2015 Dec;38(10):600–18.
68. Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, Toso C, Fede G, Hemming A, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? *Liver Transpl.* 2011 Oct;17 Suppl 2:S58-66.
69. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology.* 2009 Mar;49(3):832–8.
70. Kim R, Tan A, Estfan B, Aucejo F. Adjuvant treatment after orthotopic liver transplantation: is it really necessary? *Oncology (Williston Park).* 2009 Dec;23(14):1276–81.
71. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant.* 2008 Apr;8(4):839–46.
72. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant.* 2010 Jan;10(1):129–37.

73. Zheng S-S, Xu X, Wu J, Chen J, Wang W-L, Zhang M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008 Jun 27;85(12):1726–32.
74. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant*. 2008 Dec;8(12):2547–57.
75. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):198–202.
76. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):819–27.
77. 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 Sep;35(3):421–30.
78. Cascales Campos P, Ramirez P, Gonzalez R, Febrero B, Pons JA, Miras M, et al. Value of 18-FDG-positron emission tomography/computed tomography before and after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation: initial results. *Transplant Proc*. 43(6):2213–5.
79. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl*. 2011 Oct;17 Suppl 2:S98-108.
80. Abdelfattah MR, Al-Sebayel M, Broering D, Alsuhaibani H. Radioembolization using yttrium-90 microspheres as bridging and downstaging treatment for unresectable hepatocellular carcinoma before liver transplantation: initial single-center experience. *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):408–11.
81. Lau WY, Lai ECH, Leung TWT. Current role of selective internal irradiation with yttrium-90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Oct 1;81(2):460–7.
82. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katabi N, Derrick HC, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation--a clinical and histological examination. *Clin Transplant*. 20(6):695–705.
83. Di Sandro S, Slim AO, Giacomoni A, Lauterio A, Mangoni I, Aseni P, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results compared with deceased donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009 May;41(4):1283–5.
84. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008 Feb;143(2):182–8; discussion 188.
85. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinou E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol*. 2013

- Feb;58(2):262–70.
86. Yoon DH, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Lee S-G, Hwang S, Suh DJ, et al. Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Aug;40(8):768–73.
  87. Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibañez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011 Oct;17 Suppl 2:S117-27.
  88. Roma J, Balbi E, Pacheco-Moreira L, Zyngier I, Araujo A, Agoglia L, et al. Impact of model for end-stage liver disease score on long-term survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*. 2012 Oct;44(8):2423–7.
  89. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1342–51.
  90. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl*. 2004 Jan;10(1):36–41.
  91. Roberts JP, Venook A, Kerlan R, Yao F. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transpl*. 2010 Aug;16(8):925–9.
  92. Grant RC, Sandhu L, Dixon PR, Greig PD, Grant DR, McGilvray ID. Living vs. deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 27(1):140–7.
  93. Picardo A, Karpoff HM, Ng B, Lee J, Brennan MF, Fong Y. Partial hepatectomy accelerates local tumor growth: potential roles of local cytokine activation. *Surgery*. 1998 Jul;124(1):57–64.
  94. Shi J-H, Huitfeldt HS, Suo Z-H, Line P-D. Growth of hepatocellular carcinoma in the regenerating liver. *Liver Transpl*. 2011 Jul;17(7):866–74.
  95. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok ASF, Shearon TH, Brown RS, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jun;7(6):1601–8.
  96. Li C, Wen T-F, Yan L-N, Li B, Yang J-Y, Wang W-T, et al. Outcome of hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation: comparison of living donor and deceased donor transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Aug;9(4):366–9.
  97. Yeh H, Smoot E, Schoenfeld DA, Markmann JF. Geographic inequity in access to livers for transplantation. *Transplantation*. 2011 Feb 27;91(4):479–86.
  98. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014 Aug;20(8):937–44.
  99. Halazun KJ, Patzer RE, Rana AA, Verna EC, Griesemer AD, Parsons RF, et al. Standing the test of time: outcomes of a decade of prioritizing patients with hepatocellular carcinoma, results of the UNOS natural geographic experiment. *Hepatology*. 2014 Dec;60(6):1957–62.

100. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1434–40.
101. Keeffe EB. Summary of guidelines on organ allocation and patient listing for liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1998 Sep;4(5 Suppl 1):S108-14.
102. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl*. 2003 Jul;9(7):684–92.
103. Trotter JF, Osgood MJ. MELD scores of liver transplant recipients according to size of waiting list: impact of organ allocation and patient outcomes. *JAMA*. 2004 Apr 21;291(15):1871–4.
104. Lin Y, Chapman WC. Towards more effective liver allocation criteria for hepatocellular carcinoma: tumor response to locoregional therapy. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2416–8.
105. Bharat A, Brown DB, Crippin JS, Gould JE, Lowell JA, Shenoy S, et al. Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival. *J Am Coll Surg*. 2006 Oct;203(4):411–20.
106. Chan K-M, Yu M-C, Chou H-S, Wu T-J, Lee C-F, Lee W-C. Significance of tumor necrosis for outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving locoregional therapy prior to liver transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2638–46.
107. Sourianarayanan A, El-Gazzaz G, Sanabria JR, Menon KVN, Quintini C, Hashimoto K, et al. Loco-regional therapy in patients with Milan Criteria-compliant hepatocellular carcinoma and short waitlist time to transplant: an outcome analysis. *HPB (Oxford)*. 2012 May;14(5):325–32.
108. Aloia TA, Adam R, Samuel D, Azoulay D, Castaing D. A decision analysis model identifies the interval of efficacy for transarterial chemoembolization (TACE) in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2007 Oct;11(10):1328–32.
109. Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF, Krishnan S, Salem R, Venook AP, et al. Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2010 Jun;12(5):313–20.
110. Agopian VG, Morshedi MM, McWilliams J, Harlander-Locke MP, Markovic D, Zarrinpar A, et al. Complete pathologic response to pretransplant locoregional therapy for hepatocellular carcinoma defines cancer cure after liver transplantation: analysis of 501 consecutively treated patients. *Ann Surg*. 2015 Sep;262(3):536-45-5.
111. Dioguardi Burgio M, Ronot M, Bruno O, Francoz C, Paradis V, Castera L, et al. Correlation of tumor response on CT with pathological necrosis in HCC treated by chemoembolization before liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016 Aug 20;
112. Hayano, Lee SH, Sahani D V. Imaging for assessment of treatment response in hepatocellular carcinoma: Current update. *Indian J Radiol Imaging*. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.; 2015;25(2):121.

113. Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L, et al. Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol.* 2013 May;82(5):e212-8.
114. Castilla-Lièvre M-A, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining <sup>11</sup>C-choline and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 May;43(5):852-9.
115. Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, Biasiotto G, Sadeghi R, Giubbini R, et al. Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2014 Oct;8(4):493-500.
116. Castroagudín JF, Molina-Pérez E, Ferreira-Iglesias R, Varo-Pérez E. Strategies of immunosuppression for liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc.* 2011 Apr;43(3):711-3.
117. Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A, Cavrini G, De Ruvo N, Aden AA, et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation.* 2002 Dec 27;74(12):1746-51.
118. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl.* 2005 May;11(5):497-503.
119. Bhat M, Ghali P, Wong P, Marcus V, Michel R, Cantarovich M, et al. Immunosuppression with budesonide for liver transplant recipients with severe infections. *Liver Transpl.* 2012 Feb;18(2):262-3.
120. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006 Jul;6(7):1578-85.
121. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;(4):CD005161.
122. Cuervas-Mons V, Herrero JI, Gomez MA, González-Pinto I, Serrano T, de la Mata M, et al. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen vs. a conventional therapy with steroids on cardiovascular risk in liver transplant patients. *Clin Transplant.* 2015 Aug;29(8):667-77.
123. Lee J-Y, Kim YH, Yi N-J, Kim HS, Lee HS, Lee BK, et al. Impact of immunosuppressant therapy on early recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Mol Hepatol.* 2014 Jun;20(2):192-203.
124. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando).* 2012 Oct;26(4):261-79.
125. Castroagudín JF, Molina E, Bustamante M, Tomé S, Otero E, Martínez J, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a thirteen-year single-center experience. *Transplant Proc.* 2008 Nov;40(9):2975-7.
126. Toso C, Mentha G, Majno P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: five

- steps to prevent recurrence. *Am J Transplant*. 2011 Oct;11(10):2031–5.
127. Xu J, Shen Z-Y, Chen X-G, Zhang Q, Bian H-J, Zhu P, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):269–76.
  128. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1237–43.
  129. Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JF, Salcedo M, Garralda E, Testillano M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012 Jan;18(1):45–52.
  130. Rodríguez-Perálvarez M, Pérez-Medrano I, Guerrero-Misas M, González V, Poyato A, Barrera P, et al. Everolimus is safe within the first month after liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2015 Oct;33(2):146–51.
  131. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002 Feb;8(2):128–35.
  132. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008 May;14(5):633–8.
  133. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2010 Jan 27;89(2):227–31.
  134. Menon K V, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Feb;37(4):411–9.
  135. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016 Jan;100(1):116–25.



El doctorando / The *doctoral candidate* [ **CARLOS SAN MIGUEL MÉNDEZ** ] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [ **NICOLÁS MENDOZA LADRÓN DE GUEVARA Y YILIAM FUNDORA SUÁREZ** ]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

*Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.*

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, a 29 de Noviembre de 2016

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / Signed

Firma / Signed