

HEPATOCARCINOMA. NUEVOS TRATAMIENTOS.

Pascasio Acevedo J.M.¹, Figueruela López B.²

Unidad de Gestión Clínica de Gastroenterología y Hepatología. H.H.U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.¹
Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. H.U. Valme. Sevilla.²

1. Introducción

El hepatocarcinoma (HCC) constituye un importante problema de salud, siendo el sexto cáncer más frecuente en todo el mundo, con más de medio millón de casos anuales, y la tercera causa de muerte por cáncer¹. Su incidencia ha ido aumentando en los últimos años² y en la actualidad es la principal causa de muerte en los pacientes cirróticos^{3,4}. Ello es debido fundamentalmente, por una parte, a la mayor supervivencia de los pacientes cirróticos, consecuencia del mejor manejo de las complicaciones de la cirrosis⁴ y, por otra, a la epidemia de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) entre los años 1960 y 1980, cuyas consecuencias, en forma de cirrosis y HCC, estamos viendo ahora y seguiremos viendo al menos en las dos próximas décadas². El HCC asienta en más del 90% de los casos sobre un hígado cirrótico, siendo la cirrosis de cualquier etiología el principal factor de riesgo para el desarrollo de HCC, con el VHC como agente causal predominante en los países occidentales y Japón, y el VHB en África y Asia⁵. En los últimos años se han ido generalizando los programas de vigilancia recomendados para la detección precoz del HCC, mediante la realización periódica (cada 6 meses) de ecografía abdominal ± determinación de alfafetoproteína (AFP) sérica^{6,7} en los pacientes cirróticos, y ello ha permitido incrementar progresivamente el número de enfermos diagnosticados de HCC en estadio precoz y con posibilidad de tratamiento curativo, que ha pasado del 5-10% de los casos, en los años 1980-1990, al 30-60% en la actualidad, en los países occidentales y Japón^{4,8}.

Una vez establecido el diagnóstico, el abordaje terapéutico del enfermo con HCC difiere del de otras neoplasias por el hecho de asentar casi siempre sobre un hígado cirrótico, de manera que el pronóstico del paciente no sólo está condicionado por el estadio tumoral, sino que también depende de la función hepática y de la existencia de hipertensión portal, y estos factores son determinantes a la hora de decidir el posible tratamiento. En este sentido, la estadificación de los enfermos, siguiendo el esquema propuesto por el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), que incluye variables relacionadas con el estadio tumoral, función hepática y presencia de hipertensión portal y estado físico y síntomas relacionados con cáncer (performance status), es la clasificación estándar para el manejo clínico del HCC, pues asocia estadio del HCC y estrategia de tratamiento y pronóstico^{5,9}.

El trasplante hepático, la resección quirúrgica y la ablación percutánea (inyección de alcohol y radiofrecuencia) son los tratamientos potencialmente curativos aplicables a los pacientes con HCC en estadios tempranos en función de las características del paciente^{5,7}. La expansión de la indicación de trasplante más allá de los criterios de Milán¹⁰⁻¹³, la infraestadificación del HCC previa al trasplante¹⁴⁻¹⁵ y la posible indicación y modalidad de tratamiento paliativo durante el tiempo en lista de espera¹⁶⁻¹⁷ son aspectos que levantan gran controversia y todavía no resueltos. A medida que se va disponiendo de más experiencia e información, la radiofrecuencia parece ir desplazando a la inyección de alcohol como técnica de ablación percutánea, con resultados incluso equiparables a la resección quirúrgica¹⁸. La quimioembolización ha demostrado aumento en la supervivencia en el HCC en estadio intermedio¹⁹ y era el único tratamiento paliativo con eficacia demostrada. Muy recientemente, el sorafenib, un inhibidor multicinasa oral que actúa bloqueando dos vías principales de señalización implicadas en el proceso de hepatocarcinogénesis, ha mostrado aumento en la supervivencia del HCC avanzado y ha sido aprobado para su tratamiento²⁰. Este descubrimiento constituye un hito importante en el tratamiento del HCC pues es el primer fármaco que ha conseguido aumentar su supervivencia y proporciona la base para la realización de nuevos ensayos clínicos, combinando sorafenib con otros fármacos o con otros tratamientos como la quimioembolización, o investigando la posible eficacia de este tipo de fármacos para prevenir la recurrencia tras la resección quirúrgica o la ablación percutánea del HCC²¹. A partir de este momento, los nuevos tratamientos en el HCC avanzado deberán testar su eficacia frente al sorafenib²².

2. Estadaje del hepatocarcinoma

La mayoría de los HCC en nuestro medio asientan sobre un hígado cirrótico y el tratamiento del HCC ha de tener en cuenta este hecho y el estado funcional y pronóstico de la enfermedad hepática, así como la situación general del paciente y la presencia de enfermedades asociadas. Por ello, una vez establecido el diagnóstico del HCC con los criterios actualmente establecidos⁷, debe realizarse el estadaje del

paciente. La clasificación del BCLC^{5,9} es la aceptada universalmente en la práctica clínica y ha sido modificada en el estadio avanzado con el descubrimiento del sorafenib (Figura 1).

2.1. Estadios tempranos (0 y A)

Incluye los estadios en los que es posible aplicar tratamientos potencialmente curativos (resección, trasplante, ablación percutánea). En cuanto a las características que debe cumplir el HCC se aceptan en general los criterios de Milán²³, esto es un nódulo único ≤ 5 cm o hasta un máximo de 3 nódulos ≤ 3 cm de diámetro. Se encuentran en estos estadios el 30-40% de los pacientes y cabe esperar una supervivencia a los 5 años del 50-70%^{4,8}.

En los pacientes con tumores únicos < 2cm, a partir de estudios patológicos realizados en Japón, ha surgido el concepto de HCC muy temprano (estadio 0 de la clasificación del BCLC), que sería el equivalente al estadio de Ca in situ, para tumores de apariencia vagamente nodular, frecuentemente hipovasculares, bien diferenciados, sin invasión vascular²⁴ y que tienen un excelente pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 93% con resección y una tasa de

recurrencia del 8% a los 3 años²⁵. Desafortunadamente no todos los HCC < 2 cm corresponden a este tipo y su diferenciación no es posible preoperatoriamente.

Dentro del estadio temprano (estadio A del BCLC) estarían los tumores únicos ≤ 5 cm y los multinodulares de hasta 3 nódulos con un diámetro máximo no superior a los 3 cm en cada uno de ellos.

El tipo de tratamiento a aplicar depende de las características del tumor (único o múltiple) y del enfermo. Los pacientes con HCC multinodular o con función hepática deteriorada (grado B o C de Child Pugh) o presencia de hipertensión portal no son candidatos a resección²⁶. De igual forma, los enfermos en estadio C de Child Pugh sólo pueden beneficiarse de trasplante hepático y no deben ser candidatos a tratamiento ablativo percutáneo²⁷.

2.1.2. Estadio intermedio (B), avanzado (C) y terminal (D)

El pronóstico de los HCC no reseccables, que sobrepasan los criterios antes referidos, es pobre, con una mediana de supervivencia de menos de 1 año. Constituyen un grupo

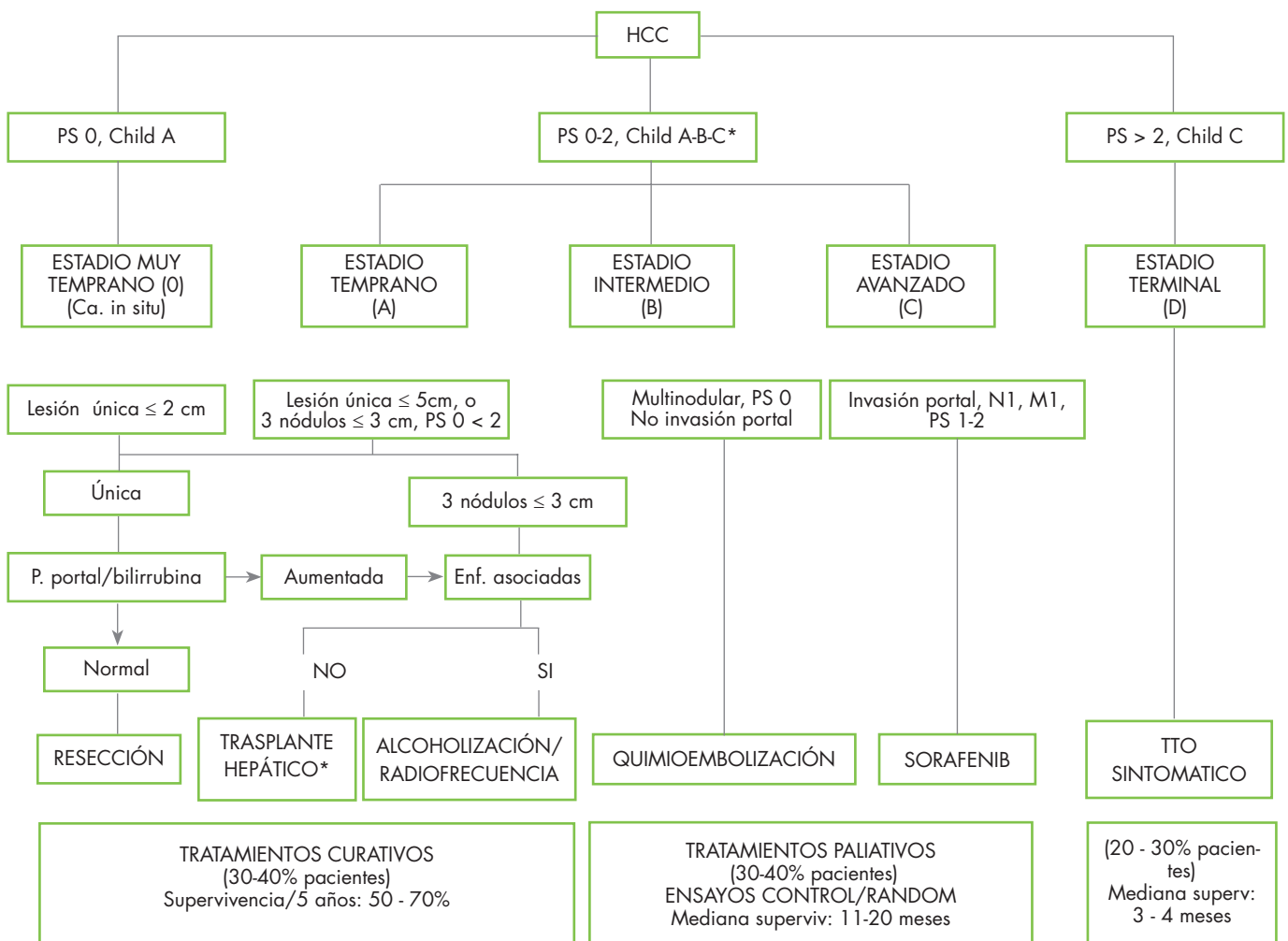


Figura 1

Estadaje y tratamiento asignados a pacientes con HCC de acuerdo a la propuesta del BCLC. PS (Status Performance). (Adaptado de Llovet et al²²).

de enfermos muy heterogéneos con supervivencias muy variables del 10-72% al año y del 8-50% a los 2 años¹⁹, en el que pueden hacerse tres categorías de acuerdo a la clasificación del BCLC:

• **Estadio intermedio (B):** multinodular, grado A-B de Child Pugh, asintomático (performance status 0), sin invasión vascular ni extensión extrahepática. Tienen una mediana de supervivencia a los 5 años de 16 meses. La quimioembolización prolonga la supervivencia hasta una mediana de 19-20 meses¹⁹ y es considerado el tratamiento estándar en este estadio^{5,7}.

• **Estadio avanzado (C):** invasión vascular y/o extensión extrahepática, grado A-B de Child Pugh y/o síntomas generales (performance status 1-2). Tienen una mediana de supervivencia de 6-7 meses, que varía en función del grado de Child Pugh. Recientemente, el sorafenib ha demostrado incremento en la mediana de supervivencia de casi 3 meses, frente a placebo, y ha sido aprobado para el tratamiento del HCC avanzado²².

• **Estadio terminal (D):** tumor muy avanzado, con síntomas generales (performance status 3-4). Tienen una mediana de supervivencia de 3-4 meses y sólo son subsidiarios de tratamiento sintomático. Igualmente, los pacientes en estadio C de Child Pugh no candidatos a trasplante hepático tienen un pronóstico muy pobre, independientemente del tamaño tumoral, y se incluyen en este estadio⁹.

3. Tratamiento del hepatocarcinoma

La **tabla 1** muestra los diferentes tratamientos utilizados en el HCC y los beneficios obtenidos valorados según

los niveles de evidencia.

3.1. Resección quirúrgica

Es el tratamiento de elección para el HCC en pacientes no cirróticos, que representan menos del 5% en los países occidentales, pero cerca del 40% en países asiáticos endémicos de infección por el VHB, alcanzando supervivencias del 30-50% a los 5 años en algunas series⁸.

La resección del HCC en un hígado cirrótico viene limitada por la función hepática y la presencia de hipertensión portal. Con una buena selección de candidatos, la mortalidad operatoria es < 3%, los requerimientos transfusionales se dan en < 10% y la supervivencia a los 5 años es > 50%, pero sólo el 5% de los pacientes cirróticos con HCC son candidatos a resección²⁸. Los mejores resultados se obtienen en enfermos con un tumor único, asintomáticos, con función hepática preservada, definida por una bilirrubina sérica < 1 mg/dl y la ausencia de hipertensión portal significativa (gradiente de presión portal < 10 mmHg o ausencia de varices esofagogástricas o esplenomegalia y plaquetas > 100.000 / mm³)²⁶. Con estos criterios se obtiene una supervivencia a los 5 años del 74 %. La presencia de hipertensión portal reduce la supervivencia al 50% y si se asocia a bilirrubina > 1 mg/dl, disminuye al 25%, a los 5 años²⁶. Ante resecciones mayores, algunos grupos, especialmente de Japón, aplican la embolización de las ramas portales que irrigan la porción hepática que va a ser resecada para provocar una hipertrofia compensadora del hígado residual²⁹, pero la eficacia de esta técnica no ha sido adecuadamente testada en amplios estudios controlados⁸.

Los principales factores que influyen en la supervivencia tras la resección son: el tamaño, el número de nódulos y la presencia de invasión vascular^{7,8}. Un amplio estudio

Tabla I. Tratamientos ensayados en el HCC.

Tratamientos quirúrgicos		
Tratamiento	Beneficio	Evidencia
Resección quirúrgica	+ Supervivencia	3iiA
Tratamientos adyuvantes	Incierto	1iiA-D
Trasplante hepático	+ Supervivencia	3iiA
Tratamientos neoadyuvantes	Respuesta al tratamiento	2iiDiii
Tratamientos loco-regionales		
Tratamiento	Beneficio	Evidencia
Tratamientos percutáneos	+ Supervivencia	3iiA
Inyección de alcohol		
Radiofrecuencia	Mejor control local	1iiD
Quimioembolización	+ Supervivencia	1iiA
Quimioterapia arterial	Respuesta al tratamiento	3iiDiii
Radioterapia interna (I131, Y90)	Respuesta al tratamiento	3iiDiii
Tratamientos sistémicos		
Tratamiento	Beneficio	Evidencia
Sorafenib	+ Supervivencia	1iA
Tamoxifen	Ninguno	1iA
Quimioterapia sistémica	Ninguno	1iA
Interferón	Ninguno	1iiA

Diseño del estudio: 1 = controlado randomizado, metaanálisis (i: doble ciego / ii: no ciego) 2 = controlado no randomizado. 3 = series de caso (i: población / ii: no población / iii: no consecutivos). Objetivo del estudio: A = s supervivencia. B = mortalidad causa-específica. C = calidad de vida. D = Datos indirectos (Di = supervivencia libre de enfermedad / Dii = supervivencia libre de progresión / Diii = respuesta del tumor). (Adaptado de Llovet et al²²)

nacional en Japón mostró una supervivencia a los 5 años del 66% en los pacientes con HCC \leq 2 cm, frente al 53% en los HCC entre 2 y 5 cm y al 37% entre 5 y 10cm; por otra parte, los pacientes con HCC único tuvieron una mayor supervivencia (57%) que los que tenían 2 nódulos (45%) o \geq 3 nódulos (27%) y los que presentaban invasión vascular mostraron peor supervivencia (35%) que los que no la tenían (57%)³⁰.

El principal inconveniente de la resección es la recurrencia del HCC que ocurre en $>$ 70% de los casos a los 5 años^{7, 8}, incluyendo metástasis intrahepáticas (verdaderas recurrencias), que representan el 60-70% de los casos, y tumores de novo, que suponen el 30-40% restante⁸. Las metástasis intrahepáticas se presentan en los 2 primeros años después de la resección y corresponden a tumores no detectados en el momento de la cirugía. Y es que, incluso con técnicas de imagen de última generación, existe infraestimación en relación a los hallazgos en la pieza quirúrgica en un 30% de los casos³¹, lo que pone de manifiesto la capacidad limitada de la tomografía computarizada (TC) y en menor grado de la resonancia magnética (RM) para la detección de nódulos $<$ 2 cm y sobre todo $<$ 1 cm^{31, 32}. En este sentido, la ecografía con contraste intraoperatoria es la mejor técnica para detectar nódulos de 0,5-1 cm y debe realizarse sistemáticamente antes de la resección, para minimizar los nódulos no detectados y guiar resecciones anatómicas³³. Los tumores de novo característicamente aparecen después de los 2 años de la resección³⁴.

El mayor tamaño tumoral, la multinodularidad y la presencia de nódulos satélites o nódulos adicionales, invasión vascular y un bajo grado de diferenciación celular en la pieza quirúrgica, así como los valores elevados de AFP, son predictores de alto riesgo de recurrencia tumoral^{26, 34-36}. Las estrategias para prevenir y tratar las recurrencias varían en función del tipo de recurrencia. Las metástasis intrahepáticas podrían ser tratadas teóricamente mediante quimioembolización preoperatoria, quimioterapia adyuvante, radiación interna o inmunoterapia adoptiva por linfocitos activados, sin que hasta el momento ninguna de estas terapias pueda ser recomendada, si bien la radioterapia interna con I131 y la inmunoterapia parecen mostrar alguna actividad antitumoral^{7, 8}. Los tumores de novo, cuya aparición está en relación con factores relacionados con la carcinogénesis (cirrosis, actividad de la hepatitis, multinodularidad), podrían ser prevenidos por agentes como los retinoides o el interferón que, en estudios iniciales, muestran efectos beneficiosos^{7, 8}. Las terapias moleculares podrían teóricamente ser de utilidad en ambos tipos de recurrencia y en el momento actual están en marcha estudios para evaluar el posible beneficio del sorafenib en este campo⁹.

El tratamiento de la recurrencia del HCC tras la resección es un área pobremente investigada. La recurrencia única en hígado no cirrótico podría ser tratada mediante nueva resección, pero en la mayoría de los pacientes la recurrencia suele ser multifocal por diseminación intrahepática del tumor primario y con escasa probabilidad de aplicar tratamientos radicales⁷. Aunque se ha sugerido que la opción del trasplante hepático de rescate (salvage transplantation) es una alternativa aplicable en los pacientes con recurrencia tras la resección³⁷⁻³⁹, lo cierto es que, en la práctica, sólo las recurrencias por tumores de novo pueden beneficiarse de la resección repetida o del trasplante de rescate⁴⁰. Dado que el examen patológico de la pieza permite identificar los principales predictores de recurrencia (invasión vascular, nódulos

satélites o adicionales y pobre diferenciación celular), algunos autores han propuesto que los pacientes que presenten estos hallazgos y no sobrepasen los criterios de Milán deberían ser listados inmediatamente para trasplante^{40, 41}.

3.2. Trasplante hepático

Es el único tratamiento que cura el HCC y la cirrosis subyacente y el único aplicable a pacientes con mala función hepática y/o tumor multinodular^{5, 7, 8}. Con los criterios de Milán²³, se obtiene una supervivencia global $>$ 70% y una tasa de recurrencia $<$ 15 % a los 5 años^{23, 26, 42, 43}.

El principal inconveniente del trasplante es la escasez de donantes y el tiempo de permanencia en lista de espera que si es muy larga puede hacer que progrese el tumor y sobrepase los criterios de indicación de trasplante. Se estima que el 11 % de los pacientes serán excluidos de la lista si ésta alcanza los 6 meses y el 38% si supera los 12 meses²⁶. Esta tasa de exclusión se ve significativamente aumentada si se incluyen pacientes que sobrepasen los criterios de Milán⁷. Por este motivo, la supervivencia del trasplante en análisis con intención de tratamiento es peor que si se consideran sólo los pacientes trasplantados (69% vs 75%)²⁶.

3.2.1. Priorización en la lista de espera

Para reducir la tasa de exclusión en lista de espera, muchos grupos han establecido políticas de priorización. El índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease), obtenido a partir de las cifras de creatinina, bilirrubina e INR, ha demostrado su utilidad para predecir el riesgo de muerte a los 3 meses por insuficiencia hepática en los pacientes cirróticos⁴⁴ y es utilizado desde el año 2002 en Estados Unidos (UNOS) para colocar a los pacientes en la lista de espera de trasplante hepático atendiendo a su gravedad (mayor puntuación MELD)⁴⁵. Este sistema no sirve para los pacientes incluidos en lista por HCC, ya que en éstos la exclusión se debe a progresión tumoral y no a muerte por insuficiencia hepática. Por ello, a estos pacientes se les adjudicó una puntuación fija en función del tamaño y del número de nódulos, que se redujo posteriormente al observarse que los HCC salían muy beneficiados, en detrimento de los pacientes con insuficiencia hepática. Por otra parte, la priorización pasó a aplicarse solamente a los pacientes en estadio T2 (equivalente al estadio A del BCLC) y no a los T1 (estadio 0 del BCLC) al encontrar que un 20% de los pacientes trasplantados con diagnóstico de HCC $<$ 2 cm, y que habían sido priorizados, no tenían HCC en el explante^{46, 47}. Siguiendo esta política, en Andalucía de forma pionera, y de forma progresiva en la mayoría del resto de las autonomías de España, se instauró el criterio de priorización de la lista de espera según el índice MELD. Los resultados de esta política en nuestro medio, que precisa de evaluación permanente, parecen favorables⁴⁸. El principal problema de la priorización del HCC es la dificultad para identificar a los pacientes con más riesgo de progresión.

3.2.2. Exclusión de la lista de espera

No existen criterios uniformes de cuándo sacar a un paciente de la lista; en la práctica suele hacerse cuando se detecta invasión vascular macroscópica o metástasis extrahepáticas y generalmente no se hace si sólo se objetiva aumento del tamaño del HCC¹⁶. Los factores que se han visto relacionados con la salida de la lista han sido el mayor tamaño y multicentricidad del HCC, la AFP $>$ 100 ng/ml y el cre-

cimiento tumoral, habiéndose observado como factores más discriminantes, el crecimiento del tumor en más del 50% de su tamaño en los últimos 6 meses y la AFP > 200 ng/ml, de manera que la presencia de estos factores conllevó un riesgo de salida de la lista del 23% y del 52% a los 6 y 12 meses, respectivamente; por el contrario, cuando no se presentaron estos factores, el riesgo era sólo del 3%¹⁶. Tampoco está claro el protocolo de seguimiento que debe realizarse en estos pacientes durante su permanencia en lista de espera. Se recomienda realizar ecografía abdominal y determinación de AFP cada 3 meses y TC o RM de abdomen, junto con TC de tórax y gammagrafía ósea, cada 6 meses. En caso de detectar elevación de la AFP debe investigarse la existencia de invasión vascular o metástasis¹⁶.

3.2.3. Tratamientos neoadyuvantes en la lista de espera

Las posibles terapias para disminuir la progresión del tumor durante la espera en lista de trasplante son la quimioembolización, la ablación percutánea (inyección de alcohol y radiofrecuencia) y la resección quirúrgica. Pueden hacerse también un abordaje multimodal (tratamiento combinado).

No se dispone de estudios controlados que permitan extraer conclusiones definitivas acerca de la eficacia de estos tratamientos, a pesar de lo cual, la mayoría de los grupos los realizan de forma empírica cuando la lista de espera es larga. El más ampliamente utilizado ha sido la quimioembolización. Estudios de costo-eficacia justifican el tratamiento local percutáneo para listas de espera > 6 meses y la resección quirúrgica cuando son > 12 meses⁴⁹.

La información disponible parece mostrar que la radiofrecuencia obtiene mayores tasas de necrosis completa (12-55%)⁵⁰⁻⁵² que la quimioembolización (22-29%)⁵³⁻⁵⁷, especialmente en tumores ≤ 3 cm, donde llega a alcanzar el 63% de los casos⁵⁰.

Algunos estudios sugieren un impacto favorable en cuanto a disminución en la tasa de exclusión de la lista de espera, especialmente con la radiofrecuencia en los HCC dentro de los criterios de Milán. Así, en una serie de 50 pacientes (41 nódulos únicos; media de diámetro: 27,5 mm), con un tiempo medio de espera hasta el trasplante de 290 días, el tratamiento con radiofrecuencia percutánea determinó un 0% de salida de la lista de espera, una recurrencia postrasplante del 4% y una supervivencia del 83% a los 3 años⁵⁰.

En cuanto a la recurrencia y supervivencia, es difícil evaluar el posible impacto. No hay estudios con radiofrecuencia percutánea en los que haya grupo control, por lo que no puede saberse su posible beneficio, si bien las tasas de recurrencia han sido bajas (0-8% a los 3 años)⁵⁰⁻⁵². Con la quimioembolización, los resultados no han mostrado diferencias en cuanto a supervivencia entre el grupo tratado y el no tratado, mientras que las recurrencias parecieron más relacionadas con el estadio tumoral que con el tratamiento^{53, 56, 57}.

3.2.3.1. Resección hepática y trasplante de rescate

La escasez de donantes y el largo tiempo de permanencia en lista de espera ha llevado a algunos grupos a plantear la resección en pacientes con buena función hepática, realizando un trasplante hepático de rescate en caso de insuficiencia hepática, presencia de datos histológicos en la

pieza quirúrgica desfavorables o en caso de recurrencia. En este sentido, el examen patológico de la resección puede ser útil para guiar la estrategia posterior⁴⁰⁻⁴¹. Los resultados de esta pauta (resección seguida de trasplante de rescate), comparada con el trasplante hepático de entrada, han sido discordantes^{37-41, 58-60}, por lo que no hay un acuerdo unánime¹⁷.

3.2.4. Expansión de los criterios de trasplante hepático e infraestadificación en lista de espera

Los malos resultados obtenidos en la etapa inicial en que se trasplantaban pacientes con tumores muy avanzados, junto con la escasez de donantes, han hecho mantener a la mayoría de los grupos una política de selección estricta del HCC dentro de los criterios de Milán^{7,23}. Sin embargo, el aumento del número de pacientes con HCC y el hecho de que muchos pacientes que sobrepasan discretamente los criterios de Milán tengan una supervivencia después del trasplante aceptable (> 50% a los 5 años), ha llevado a algunos grupos a ampliar discretamente los criterios de indicación de trasplante¹⁰⁻¹³. Además, los criterios más restrictivos se desarrollaron cuando las técnicas de imagen eran menos precisas que actualmente y suponían mayor grado de infraestimación de los hallazgos posteriormente encontrados en el explante, en relación al momento actual, y éste ha sido otro argumento para justificar una moderada expansión más allá de los criterios de Milán.

Yao et al¹⁰, al analizar la supervivencia en función del estadio del tumor en la pieza quirúrgica, encontró una supervivencia del 74% a los 5 años, en los pacientes en estadio T3, que tenían un tumor único $\leq 6,5$ cm o hasta 3 nódulos, ninguno de ellos mayor de 4,5 cm y la suma total de nódulos ≤ 8 cm. Establecieron así los denominados criterios de la Universidad de California-San Francisco (UCSF), que han recibido como crítica que, al haberse hecho sobre los hallazgos del explante, sus resultados no pueden extrapolarse al diagnóstico radiológico pretrasplante, teniendo en cuenta que puede existir un grado variable de infraestadificación tumoral en el examen radiológico, respecto a los hallazgos en el explante³¹, máxime cuando los tiempos de permanencia en lista de espera son cada vez más prolongados. Resultados comunicados posteriormente por el mismo grupo, parecen validar estos criterios aplicados al estadiaje radiológico pretrasplante¹¹. Posteriormente, Herrero et al¹², siguiendo criterios expandidos de HCC (1 nódulo ≤ 6 cm o 2-3 nódulos ≤ 5 cm), no encuentran diferencias en cuanto a supervivencia y recurrencia entre los pacientes trasplantados por HCC dentro de los criterios de Milán y los que excedían estos criterios pero cumplían los suyos (suponían un 30% de todos los HCC trasplantados); únicamente tenían mayor tendencia a quedar excluidos de la lista de espera por progresión tumoral. Tampoco Onaka et al¹³, con otros criterios expandidos (1 nódulo ≤ 5 cm o 2-4 nódulos ≤ 5 cm determinados en el explante), encuentran diferencias. A la vista de estos resultados, parece que sería posible expandir modestamente los criterios de Milán, sin empeorar los resultados. Sin embargo, esta decisión ha de tomarse con datos mucho más consistentes que los habidos hasta el momento, por el impacto que podría tener en todos los programas de trasplante hepático⁷⁻⁸. En este sentido, el proyecto Metroticket (www.hcc-olt-metroticket.org) trabaja con una base de datos amplia y multicéntrica de enfermos con HCC trasplantados con criterios expandidos para aportar información sólida y estimar la supervivencia del trasplante en función del número y tamaño de los nódulos.

Otro punto de controversia es si pacientes que inicialmente sobrepasan los criterios de Milán podrían ser trasplantados si tras tratamiento previo (quimioembolización, ablación percutánea, tratamiento combinado) se consigue una reducción tumoral hasta quedar dentro de los criterios aceptados para trasplante. Existe poca información disponible, pero parece que este abordaje, podría ser posible en pacientes con HCC que sobrepasaran sólo discretamente los criterios de Milán^{14, 15}.

En este sentido, el estudio más sugerente es el de Yao et al¹⁴ que, con un manejo agresivo de tratamiento multimodal con radiofrecuencia/inyección de alcohol/quimioembolización, aplicado a una serie de 61 pacientes con HCC en estadio T3 (un nódulo entre 5 y 8 cm / 2-3 nódulos con al menos uno > 3 cm y ≤ 5 cm con un diámetro tumoral de todas las lesiones ≤ 8 cm / 4-5 nódulos, todos < 3 cm con un diámetro tumoral de todas las lesiones ≤ 8 cm), consiguen infraestadiar hasta los criterios de Milán a un 70% de los enfermos; de ellos son trasplantados el 77% (el 85% presentan un estadio en el explante ≤ T2), con una supervivencia del 92% a los 4 años y sin ninguna recurrencia, tras una mediana de seguimiento postrasplante > 25 meses. Sólo hubo 2 fallecimientos relacionados con el tratamiento y la supervivencia global de la serie fue del 69% a los 4 años, que resulta muy similar a la obtenida por otros grupos cuando se aplican los criterios de Milán^{23, 26, 42, 43}.

Al igual que con la expansión de los criterios de indicación de trasplante para el HCC, es necesaria más información antes de preconizar la generalización de esta práctica⁸. Es muy probable que en el futuro próximo el mayor conocimiento de la biología tumoral, a través de estudios moleculares o genéticos en el momento del diagnóstico del HCC, permita sentar las bases para definir mejor los criterios de indicación del trasplante hepático^{8, 22}.

3.2.5. Trasplante hepático de donante vivo

El trasplante de donante vivo constituye una alternativa para evitar la progresión tumoral en la lista de espera y se estima que es coste-efectivo cuando ésta es mayor de 7 meses⁶¹. Sin embargo, en nuestro medio, su aplicabilidad es tan sólo del 20%, al margen de las consideraciones éticas derivadas de la mortalidad y complicaciones del donante (0,3%-0,5% y 20-40%, respectivamente)⁷. Los resultados parecen similares a los obtenidos con donante de cadáver y, con los criterios de Milán, se ha comunicado una supervivencia del 79% y una tasa de recidiva del 2,5% a los 3 años⁶². Algunos grupos permiten criterios algo expandidos para el HCC respecto a los criterios de Milán, basados en alcanzar una supervivencia del 50% a los 5 años⁶³, pero no todos están de acuerdo en que los criterios de indicación de trasplante hepático sean diferentes según que el donante sea cadavérico o vivo. En nuestro medio, en las comunidades autónomas, como Andalucía, donde existe un sistema de priorización para el trasplante de cadáver para los pacientes con insuficiencia hepática o con hepatocarcinoma, la aplicabilidad del trasplante de donante vivo es muy baja.

3.3. Tratamientos percutáneos

La ablación percutánea es la mejor opción de tratamiento en los pacientes en estadios tempranos (estadios 0 y A del BCLC) que no cumplen criterios para resección quirúrgica ni para trasplante hepático⁷. Los mejores candidatos son los pacientes en estadio A de Child Pugh y con tumor único

< 2 cm (estadio 0 del BCLC), donde se alcanzan supervivencias del 68-78% a los 5 años^{18, 64, 65}. En pacientes en estadio B de Child Pugh, con tumores mayores (3-5 cm) o múltiples, la indicación o no del tratamiento percutáneo ha de valorarse individualmente⁸.

El tratamiento percutáneo puede realizarse con agentes químicos (alcohol, ácido acético, suero salino hirviendo) o modificando la temperatura de las células tumorales (radiofrecuencia, microondas, laserterapia, crioblación)⁶⁶. Las contraindicaciones al tratamiento percutáneo incluyen: ascitis importante, dilatación de vías biliares intrahepáticas y mal estado de coagulación (plaquetas < 50.000/mm³, actividad de protrombina < 50%)⁶⁷. Los más utilizados son la inyección percutánea de alcohol (IPA) y la radiofrecuencia (RF).

3.3.1. Inyección percutánea de alcohol

Es un procedimiento fácil de realizar, de bajo coste, prácticamente sin mortalidad y escasas complicaciones importantes (0-2,2%)^{65, 68, 69}, que incluyen sangrado, absceso hepático y diseminación neoplásica en el trayecto de la aguja (muy raro en HCC < 2 cm)⁶⁷. La respuesta depende del tamaño tumoral, alcanzando tasas de respuesta completa > 95% en < 2 cm, > 80% entre 2 y 3 cm (64,69-71) y 50% en HCC entre 3 y 5 cm^{64, 71}.

La supervivencia global a los 5 años oscila entre el 27 y el 78%, en función del tamaño y número de nódulos, del grado de insuficiencia hepatocelular y de la respuesta inicial al tratamiento^{64, 65, 67-73}. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con grado A de Child Pugh y HCC < 2 cm que alcanzan respuesta completa inicial, con una supervivencia a los 5 años del 63-78%^{64, 65, 73}.

El principal inconveniente de la IPA es la alta tasa de recurrencias, que tiende a ser algo superior a la observada tras resección quirúrgica (> 70-80% a los 5 años)^{64, 65, 67, 71}, relacionada también con el estadio tumoral, grado de diferenciación celular y con la respuesta inicial al tratamiento⁶⁴; incluso tras respuesta completa inicial, la recurrencia es aproximadamente del 50% a los 5 años⁶⁴.

3.3.2. Radiofrecuencia

Puede aplicarse de forma percutánea, por laparoscopia o mediante laparotomía. La RF va desplazando progresivamente a la IPA por obtener similares resultados en tumores ≤ 2 cm, pero significativamente mejores en HCC > 2 cm^{71, 74}, precisando además de menor número de sesiones^{66, 67}. Como inconvenientes, tiene mayor coste, mayor mortalidad (0,1-0,5%) y mayor frecuencia de complicaciones graves (2-20%), especialmente sangrado, complicaciones sépticas y siembra tumoral en el trayecto de la aguja (0-1,6%)^{69-71, 75-77}. Esta última, que ha sido descrita en una serie en hasta un 12%⁷⁸, ocurre casi exclusivamente en tumores de localización subcapsular y con pobre diferenciación histológica. Otras contraindicaciones de la RF, añadidas a las del tratamiento percutáneo, son la arritmia cardíaca (el procedimiento ha de hacerse con el paciente monitorizado) y la localización del tumor en la proximidad de vasos importantes, en el hilio hepático o próxima al corazón, intestino o vesícula biliar⁷⁵. La proximidad de la lesión a grandes vasos puede disminuir el efecto necrosante de la RF por el enfriamiento producido por la sangre⁶⁶.

Al igual que se observa con la IPA, la tasa de respuesta completa depende del tamaño tumoral y alcanza el 90-94% en nódulos < 3 cm^{64, 69, 71, 75, 79}, y el 95-100% en HCC < 2 cm^{18, 64, 71}. La supervivencia reportada a los 5 años en las series iniciales fue del 33-40% en HCC < 3-3,5 cm⁵. Trabajos posteriores han comunicado supervivencias del 98% a los 2 años (HCC < 3 cm)⁷⁰ y del 74% (HCC < 4 cm) o 78% (HCC < 2 cm) a los 3 años⁷¹. Livraghi et al han comunicado muy recientemente una supervivencia del 89% y 68% a los 3 y 5 años, respectivamente, en HCC < 2 cm en estadio A de Child Pugh¹⁸ y Shiina et al, del 74% a los 4 años en HCC dentro de los criterios de Milán⁷⁹.

Las recurrencias tras la RF son también muy frecuentes con tasas > 60% (HCC entre 2 y 4 cm) y del 51% a los 3 años⁷¹ y del 80% a los 5 años¹⁸ en HCC < 2 cm.

Los estudios que han comparado RF e IPA han mostrado menores tasas de recurrencia local con RF que con PEI (a los 2 años: 2-18% vs 11-45%)^{70, 71, 74, 79}. También la supervivencia global es mayor con RF que con IPA (a los 4 años: 74% vs 57%)⁷⁹, especialmente en los tumores > 2 cm^{70, 71, 74}. Ha sido postulado que la difusión del alcohol está interferida por la presencia de posibles septos fibrosos y/o por la cápsula del tumor, lo que limita la capacidad de esta técnica en los tumores > 2 cm. Esto no ocurre con la RF que puede extender la necrosis hasta un anillo de seguridad de tejido no tumoral alrededor del tumor, que puede eliminar pequeños focos neoplásicos satélites no detectados⁸.

3.3.3. ¿Resección quirúrgica o tratamiento percutáneo?

Aunque analizados por separado, en pacientes con buena función hepática y tumores pequeños, los tratamientos percutáneos, especialmente la RF, llegan a mostrar unos resultados similares a los referidos con la resección quirúrgica, las series retrospectivas amplias que han comparado ambos procedimientos tienden en general a mostrar mejor supervivencia y menores tasas de recurrencia con la resección quirúrgica^{73, 80-82}. Sin embargo, dos estudios controlados randomizados no encontraron diferencias en las tasas de supervivencia y de recurrencia entre IPA⁸³ o RF⁸⁴ y resección quirúrgica, aunque ambos estudios han sido criticados metodológicamente. Se hace, por tanto, necesario, realizar nuevos estudios controlados randomizados comparando el tratamiento percutáneo y la resección en pacientes con HCC pequeño, con buena función hepática y ausencia de hipertensión portal significativa⁸².

3.4. Quimioembolización y otros tratamientos locorregionales

3.4.1. Quimioembolización

La quimioembolización (QE) es el tratamiento primario más ampliamente utilizado para el HCC no resecable. El fundamento es inducir extensa necrosis en HCC muy vascularizados. Los agentes embolizantes (gelatina, microesferas) se mezclan con quimioterapia intraarterial (daxorubicina, mitomicina, cisplastino) y lipiodol para provocar amplia necrosis del HCC, lo que se consigue en el 15-55% de los casos y retraso en la progresión del tumor y en la invasión vascular⁸⁵. El síndrome post-QE (dolor abdominal, íleo y fiebre) se presenta en el 60-80% de los pacientes, mientras que complicaciones severas (colecistitis isquémica, absceso hepático, estenosis

biliar) ocurren en < 10% de los casos; la mortalidad es < 4% en candidatos seleccionados, pero alcanza el 10-20% en pacientes en estadio B o C de Child Pugh⁸⁵. La quimioterapia intraarterial tiene similares efectos a la administración sistémica⁸⁵.

La embolización o la lipiodolización o quimioterapia intraarterial aisladas no han mostrado beneficio en la supervivencia⁸⁵. Un metaanálisis de siete estudios controlados randomizados (QE frente a placebo) mostró aumento en la supervivencia en el grupo tratado (mediana de supervivencia: 20 meses frente a 16 meses)¹⁹. Los mejores candidatos son los pacientes con tumores multinodulares asintomáticos, con función hepática conservada (grado A de Child Pugh), sin invasión vascular ni extensión extrahepática, incluidos en el estadio B (intermedio) del BCLC y que representan el 12% de los pacientes con HCC⁸⁶, en los que constituye la primera línea de tratamiento. Los pacientes en estadio funcional B o C de Child Pugh deberían ser excluidos por el riesgo de efectos adversos graves⁸. Tampoco deberían incluirse enfermos con trombosis de alguna de las ramas portales por el mayor riesgo de desencadenar fallo hepático⁸⁵.

3.4.2. Otros tratamientos locorregionales

Ninguna de las otras terapias locorregionales, tales como la radioterapia interna con lipiodol-I131 o con Y90 han demostrado aumento en términos de supervivencia, aunque sí respuesta objetiva en la masa tumoral⁸. Recientemente la radioembolización con Y90 parece ofrecer resultados prometedores en pacientes con HCC avanzado, incluso con trombosis de alguna de las ramas portales, con escasa tasa de síndrome postembolización (5%) y de efectos secundarios graves, obteniendo respuesta tumoral parcial en > 40% de los casos⁸⁷. Dado que tendría su indicación en pacientes con HCC avanzado, el siguiente paso que se podría plantear es un ensayo controlado randomizado comparativo frente al sorafenib o frente a la combinación de sorafenib e Y90⁸⁷.

3.4.3. Combinación de quimioembolización y tratamiento percutáneo

Tanto la IPA como la RF parece que pueden ser potenciadas por la asociación con la QE⁷⁷ y la combinación de QE y tratamiento percutáneo puede ser útil tanto en tumores pequeños⁸⁸ como en tumores de mayor tamaño⁸⁹. Un estudio en pacientes con HCC < 3 cm comparando IPA+QE frente IPA, mostró menor tasa de recurrencia (a los 3 años: 19,3% vs 39,3%) y mejor supervivencia (sólo en HCC < 2 cm) (a los 3 años: 100% vs 62%) en el grupo tratado con IPA+QE⁸⁸. La posible explicación sería que la QE podría reducir pequeños focos satélites neoplásicos peritumorales a los que no alcanzara la acción del alcohol⁸⁸. En otro estudio en el que se comparan RF aislada, QE aislada y RF+QE, en pacientes con HCC con ≤ 3 nódulos, de tamaño entre 3 y 7,5 cm, se demostró que el tratamiento combinado se asoció a mayor supervivencia que la QE o la RF aisladas; así con una mediana de seguimiento de 28,5 meses, la medianas de supervivencia fueron de: RF+QE (37 meses), RF (22 meses) y QE (24 meses). En este caso, la QE, al reducir el aporte de sangre al tumor, podría potenciar el efecto necrosante de la RF.

3.5. Tratamientos sistémicos

Ningún tratamiento sistémico de los ensayados (tamoxifen, quimioterapia sistémica, interferón, octeótrido, seo-

calcitol) han demostrado beneficios en términos de supervivencia en el HCC.

3.6. Tratamientos moleculares

El mayor conocimiento en la patogenia molecular del HCC, así como la introducción de terapias dirigidas contra dianas moleculares en el campo de la oncología, ha llevado a la investigación de este tipo de drogas en el tratamiento del HCC. La **tabla 2** muestra los tratamientos moleculares testados en ensayos clínicos en fase II y III en el HCC. La mayoría de ellos bloquean vías relacionadas con la proliferación y supervivencia celular, mientras que otros bloquean factores de crecimiento y señales de diseminación de la enfermedad (angiogénesis, activación de la telomerasa)⁸.

3.6.1. Vías de señalización en el HCC

Las principales vías de señalización implicadas en el proceso de hepatocarcinogénesis son^{8, 90, 91}:

• **Vías de señalización de diferenciación celular:** Wnt- β -catenina y Hedgehog.

Al menos un tercio de los pacientes con HCC tienen activada la vía Wnt- β -catenina, que está implicada en la regulación de la proliferación, motilidad, interacción entre células, organogénesis y la autorrenovación de células troncales pluripotenciales y se ha sugerido que desempeñaría un papel en el mantenimiento de las células troncales cancerosas, por lo que los componentes de esta vía constituirían dianas ideales para la terapia contra el cáncer. No se disponen todavía de drogas que bloqueen su activación sin efectos secundarios importantes.

• **Vías de señalización de proliferación celular:**

Se encuentran activadas en otro tercio de los enfermos con HCC.

- *Vías dependientes de receptores de membrana tirosina cinasa.*

Gran parte de los agentes en investigación bloquean los receptores de membrana tirosina cinasa. Los ligandos de estos receptores incluyen, entre otros, el EGF, PDGF, VEGF y el HGF/c-MET, que activan la vía de señalización RAS/MAPK e inducen transcripción de genes de la familia API, como el c-fos y c-jun, que son elementos clave en la inducción de proliferación celular. Como se ha descrito en otras neoplasias, mutaciones somáticas de los receptores, especialmente del EGFR, pueden activar esta vía en el HCC.

- *Vía de PI3K/AKT/mTOR*

Esta vía aparece activada en la mitad de los pacientes con HCC y podría ser teóricamente bloqueada por la rapamicina (inhibe la actividad mTOR). Dado que este fármaco está aprobado para su uso como inmunosupresor en el HCC, podría ser razonable utilizarlo como tratamiento de primera línea anti-rechazo en los pacientes trasplantados por HCC.

Un abordaje lógico de tratamiento del HCC podría ser combinar drogas que actúen bloqueando a diferentes niveles de las principales vías de señalización⁹¹.

3.6.2. Sorafenib

Es un inhibidor multicinasa oral que actúa bloqueando dos de los principales mecanismos implicados en la hepatocarcinogénesis. Por una parte, bloquea la angiogénesis (VEGFR y PDGFR) y la proliferación celular, inhibiendo la vía de señalización RAS/MAPK (Raf-1 y B-Raf)^{8, 21}. Inicialmente fue aprobado para el tratamiento del cáncer renal y muy recientemente se ha aprobado su uso para el HCC avanzado⁸. Su aprobación en el HCC se ha obtenido a partir de un estudio controlado frente a placebo, randomizado y doble ciego, realizado en 602 pacientes con HCC avanzado (82% estadio C y 18% estadio B de la clasificación del BCLD), 38% con invasión vascular macroscópica y 51% con extensión extrahepática (principalmente afectación ganglionar y/o pulmonar), el 97% en estadio A de Child Pugh y el 92% de los enfermos con performance status ≤ 1 . Sorafenib (400 mg dos veces al día por vía oral) incrementó la supervivencia en relación al placebo en 2,8 meses (mediana de supervivencia: 10,7 meses vs 7,9 meses), con un incremento en la tasa de supervivencia al año (sorafenib 44% vs placebo 33%). La mejora en la supervivencia se mantuvo después de ajustar por todas las variables que tuvieron valor pronóstico (estadio de Child Pugh, AFP, albúmina, fosfatasa alcalina y bilirrubina) y en todos los subgrupos seleccionados (invasión vascular, extensión extrahepática, performance status). Curiosamente la mejora en la supervivencia ocurrió a pesar de no haber apenas respuesta radiológica (sólo 2% de respuesta parcial y 71% de enfermedad estable en el grupo de sorafenib), sin diferencias con el grupo placebo (1% de respuesta parcial y 67% de enfermedad estable), lo que indica que su beneficio no está ligado a la reducción de la masa tumoral como clásicamente ha sido en los tratamientos oncológicos. Los efectos secundarios que resultaron más frecuentes con sorafenib que con placebo fueron: diarrea, pérdida de peso, síndrome cutáneo mano-pie, alopecia, anorexia y cambios en la voz. Hubo más efectos

Tabla II. Tratamientos moleculares probados en ensayos clínicos en el HCC.

Tratamiento	Diana/s molecular/es	Fase del ensayo
Sorafenib	RAF, VEGF, PDGFR	III-positivo
Erlotinib	EGFR	II-cerrado
Cetuximab	EGFR	II-actual
Lapatinib	EGFR	II-actual
Sunitinib	PDGFR, VEGFR, KIT	II-cerrado
Erlotinib + Bevacizumab	EGFR, VEGF	II-cerrado
Bevacizumab	VEGF	II-cerrado
Bortezomib	Proteosoma	II-negativo
Retinoides acíclicos	Diferenciación	III-diseño
Nolatrexed	Timidilato sintasa	III-negativo
T138067	Tubulina	III-negativo

(Tomado de Llovet et al⁸)

adversos de grado 3 en el grupo con sorafenib, incluyendo diarrea (8% vs 2%), síndrome cutáneo mano-pie (8% vs < 1%) e hipertensión arterial (2% vs < 1%). Redujeron la dosis el 26% de los tratados con sorafenib, motivado, sobre todo, por diarrea (8%), síndrome cutáneo mano-pie (5%) y rash o descamación cutánea (3%). Tuvieron que interrumpir el tratamiento por efectos de la medicación el 38% del grupo con sorafenib (37% en el grupo placebo), el 11% de forma definitiva, siendo las causas más frecuentes los síntomas gastrointestinales (6%), fatiga (5%) y disfunción hepática (5%)²⁰.

El sorafenib es el primer fármaco que consigue prolongar la supervivencia del HCC y cambia el marco de referencia de la investigación de nuevos tratamientos en el HCC que, a partir de ahora, deberán testar su eficacia frente al sorafenib²². Por otra parte, el descubrimiento del sorafenib, más allá de lo que supone el modesto incremento en la supervivencia del paciente con HCC avanzado, abre la puerta a la investigación de su posible utilidad en otros escenarios, como tratamiento adyuvante después de la resección o de la ablación percutánea, para reducir la recurrencia, o asociado a la quimioembolización u otras terapias locorregionales. Asimismo, da soporte a la investigación de otros posibles fármacos dirigidos a dianas moleculares implicadas en la patogenia del HCC y a la combinación de drogas que actúen a diferentes niveles de las vías de señalización de la hepatocarcinogénesis^{20, 21, 91}.

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750.
- Benvegnù L, Gios M, Boccatto S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53: 744-749.
- Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005-1014.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
- 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. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
- Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48: S20-S37.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33:1394-1403.
- Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transpl* 2007; 7: 2587-2596.
- Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl* 2008; 14: 272-278.
- Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 391-399.
- Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern III 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; 48: 819-827.
- Hanje J, Yao FY. Current approach to down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 234-240.
- Majno P, Giostra E, Morel P, Hadengue A, Mentha G, for the Geneva Liver Cancer Study Group. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. *J Hepatol*; 2005; 42 (Suppl 1): S134-143.
- Di Bisceglie AM. Pretransplant treatments for hepatocellular carcinoma: Do they improve outcomes? *Liver Transpl* 2005; 11 (Suppl 1): S10-S13.
- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?. *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, De Oliveira AC, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
- Roberts LR. Sorafenib in liver cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 420-422.
- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
- 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: 693-699.
- Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an eastern point of view. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl1):S3-S8.
- Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28: 1241-1246.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
- Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-1360).
- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Sem Liver Dis* 2005; 25: 181-200.
- Makuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004; 10:S46-S52.
- Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al.

- Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004; 101: 796-802.
31. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034-1042.
 32. Pascasio JM. Estrategia diagnóstica y terapéutica en las lesiones focales de pequeño tamaño en el paciente con cirrosis hepática. *Rev And Pat Digest* 2005; 28 (Supl): 8s-18s.
 33. Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrosis. *Liver Transpl* 2004; 10: S34-S38.
 34. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriya S, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 87-92.
 35. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risks factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-207.
 36. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 237: 536-543.
 37. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31: 899-906.
 38. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002; 235: 373-382.
 39. Margarit C, Escartín A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1242-1251.
 40. Scatton O, Zalinski S, Terris B, Lefevre JH, Casali A, Massault PP, et al. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 779-788.
 41. Sala M, Fuster J, Llovet J, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1294-1300.
 42. Bismuth H, Mahno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 311-322.
 43. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 33: 1080-1086.
 44. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in candidates with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
 45. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper H, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8: 851-858.
 46. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper a, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15.
 47. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004; 127: S261-S267.
 48. De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, et al. Model for End-Liver Disease Score-based allocation of donors for liver transplantation: A Spanish multicenter experience. *Transplantation* 2006; 82: 1429-1435.
 49. Llovet M, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-128.
 50. Mazzaferro V, Battiston C, Perone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romisto R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 900-909.
 51. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130-1137.
 52. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumour recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11: 1127-1126.
 53. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226: 688-701.
 54. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachabaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumour progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003; 9: 557-563.
 55. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004; 10: 449-455.
 56. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pertransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11: 767-775.
 57. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006; 12: 665-673.
 58. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Rêgimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238: 885-892.
 59. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascak G, Hashizume K, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy?. *Ann Surg* 2003; 238: 508-518; discussion 518-519.
 60. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Cescon M, Lauro A, Vivarelli M, et al. Liver Transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *Am J Transpl* 2008; 8: 1177-1185?
 61. Sarasin F, Majno P, Llovet JM, Mentha J, Bruix J, Hadengue A. Liver donor transplantation for early hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-1079.
 62. Todo S, Furukawa H. Living donor transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann*

- Surg 2004; 240: 451-459.
63. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-524.
 64. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-1360.
 65. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatoecellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005; 43: 458-464.
 66. Callstrom MR, Charboneau JW. Technologies for ablation of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1831-1841.
 67. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 323-327.
 68. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108.
 69. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661.
 70. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-240.
 71. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-1723.
 72. Yamamoto J, Okada K, Shimada T, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001; 34: 707-713.
 73. Arai S, Yamaoka S, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-1229.
 74. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-1156.
 75. Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Brú C. Radiofrecuencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 303-301.
 76. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumours with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multi-center study. *Radiology* 2003; 226: 441-451.
 77. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: State-of-the-Art. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 1): S91-S97.
 78. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33: 1124-1129.
 79. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-130.
 80. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arai S, Okazaki M, et al. Surgical resection vs percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2008; 49:589-594.
 81. Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg* 2008; 195: 829-836?
 82. Petrowsky H, Busutil RW. Resection or ablation of small hepatocellular carcinoma: what is the better treatment? *J Hepatol* 2008; 49: 502-504.
 83. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005; 242: 36-42.
 84. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *A Surg* 2006; 243: 321-328.
 85. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-S188.
 86. Llovet JM, Real MI, Montanya X, Planas R, Coll S, Aponte AJ, et al. Arterial embolization, chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.
 87. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atasi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71-81.
 88. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Oyama K, Okamoto K, Idobe Y, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1516-1524.
 89. Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1669-1677.
 90. Tovar V, Villanueva A, Llovet JM. Biología celular y genética en el cáncer de hígado. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 360-369.
 91. Newell P, Villanueva A, Llovet JM. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma: from pre-clinical models to clinical trials. *J Hepatol* 2008; 49: 1-5.