

El tratamiento del carcinoma hepatocelular en la era del trasplante

Boris Gala-López,* Manuel Gómez-Gutiérrez,** Carlos Fernández-Sellés,**
Francisco Arnal-Monreal,*** José Antonio Copo-Jorge,* Fernando González-Castillo*

Resumen

Introducción: El carcinoma hepatocelular es una de las enfermedades malignas del hígado más frecuentes, claramente asociado con cirrosis. Objetivo: estudiar cómo evoluciona esta enfermedad en dos centros con diferentes protocolos terapéuticos.

Material y métodos: Estudio longitudinal, prospectivo y retrospectivo en el que se incluyeron enfermos con carcinoma hepatocelular tratados en forma invasiva en los Hospitales Hermanos Ameijeiras y "Juan Canalejo". Los enfermos se agruparon según tratamiento y se compararon los que recibieron trasplante; se utilizaron pruebas de comparación de medias y estudios de supervivencia.

Resultados: Los resultados mostraron patrones de recurrencia variables de manera global, con franco beneficio para el grupo tratado con trasplante, incluso en los enfermos con criterios expandidos. Para el grupo trasplantado, los estudios de supervivencia mostraron valores a tres, cinco y 10 años de 70, 59 y 55%, respectivamente. Los enfermos sin trasplante tuvieron supervivencia significativamente inferior: 40, 17 y 9%, respectivamente.

Conclusiones: Este estudio confirma la superioridad del trasplante hepático para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Esto tiene mayor valor en enfermos con hepatopatía subyacente, siempre que se incluyan criterios de selección que garanticen baja proporción de recidiva. Estos resultados son fundamentales en el análisis de la efectividad de cada uno de los tratamientos, considerando que son comparables.

Palabras claves: Carcinoma hepatocelular, hepatocarcinoma, trasplante hepático.

Abstract

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most frequent malignant diseases of the liver. It is clearly related to cirrhosis, especially to that caused by liver-bound viruses. This study addresses the behavior of this disease in patients treated under different protocols at two third-level hospitals.

Methods: We conducted a longitudinal, prospective and retrospective study including patients diagnosed with HCC and invasively treated at Hermanos Ameijeiras and Juan Canalejo Hospitals. Subjects were grouped according to treatment and were compared with those patients who underwent liver transplant. Mean comparison tests were used as well as survival analysis.

Results: Overall recurrence patterns showed variable recurrence for all patients with a clear benefit for the transplanted group of patients including those with expanded criteria. Overall survival analysis at 3, 5 and 10 years showed that (patient) survival was 70%, 59% and 55%, respectively, for the transplanted group. On the other hand, those patients who did not undergo transplant showed significantly lower survival rates of 40%, 17% and 9%, respectively.

Conclusions: This study, like others, demonstrated a clear benefit for liver transplant in the treatment of HCC. This is more evident in patients with an underlying liver disease, as long as low-recurrence selection criteria are considered. These results are important in the evaluation of effectiveness of treatments considering both groups are comparable.

Key words: Hepatocellular carcinoma, hepatocarcinoma, liver transplant.

* Servicio de Trasplantes Abdominales, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

** Servicio de Trasplante Hepático y Pancreático, Complejo Hospitalario "Juan Canalejo", La Coruña, España.

*** Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario "Juan Canalejo", La Coruña, España.

Correspondencia:

Boris Gala-López.

Servicio de Trasplantes Abdominales, Hospital Hermanos Ameijeiras,

Calle 54 número 4905, entre 49 y 51, 11400 La Habana, Cuba.

Tel.: (537) 209 3703.

E-mail: gala32486@yahoo.com

Recibido para publicación: 06-04-2010

Aceptado para publicación: 29-06-2010

Introducción

La incidencia del carcinoma hepatocelular ha aumentado considerablemente en todo el mundo en las últimas décadas; actualmente es el quinto cáncer más frecuente en la práctica médica.^{1,2} Infortunadamente, la enfermedad se diagnostica en estado avanzado en la mayoría de las ocasiones debido a la ausencia de síntomas específicos durante la etapa inicial. Han sido diseñadas, modificadas y perfeccionadas varias estrategias para tratar esta patología, sin embargo, la resección quirúrgica del carcinoma hepatocelular continúa siendo el único tratamiento válido.³⁻⁵

Uno de los procedimientos más revolucionarios en el tratamiento del carcinoma hepatocelular es el trasplante hepático,^{6,7} que ha permitido atender a enfermos con carcinoma hepatocelular en quienes la resección es más arriesgada y comprende mayor número de complicaciones.⁸ El trasplante ha demostrado beneficios a corto, mediano y largo plazos, siempre que se seleccionen adecuadamente los pacientes.⁶⁻¹⁰

Este estudio pretende evaluar los resultados a largo plazo del tratamiento del carcinoma hepatocelular con las diferentes modalidades, para demostrar la hipótesis de que el trasplante hepático proporciona los mejores resultados a corto, mediano y largo plazos.

Material y métodos

Estudio longitudinal, prospectivo y retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes nuevos e históricos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular tratados en forma invasiva en dos centros hospitalarios: el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba, desde el 18 de enero de 1984 hasta el 20 de diciembre de 2005; y el Complejo Hospitalario "Juan Canalejo", a partir del 4 de enero de 1994 hasta el 17 de octubre de 2005. A todos los enfermos o a sus familiares se les solicitó firmar consentimiento informado para ser incluidos en esta investigación de acuerdo con las normas éticas de ambas instituciones.

Se excluyeron los pacientes sin tratamiento o que solo hubieran sido sometidos a quimioterapia sistémica. Los enfermos fueron estratificados en dos grupos homogéneos y comparables en cuanto a características demográficas, clínicas y patológicas del tumor, así como en los tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes recibidos: grupo I, enfermos sometidos a trasplante hepático; grupo II, enfermos que no recibieron la opción del trasplante. Dentro de la serie se identificaron varias modalidades terapéuticas: alcoholización,¹¹ radiofrecuencia,^{11,12} alcoholización + radiofrecuencia,^{11,12} embolización,¹³ cirugía¹⁴ y trasplante.^{10,14}

Tratamientos

- *Alcoholización*: se aplicó inyección intratumoral de etanol por ambas vías de abordaje (percutánea e intraoperatoria). Los resultados se evaluaron por ultrasonografía Doppler dúplex y tomografía contrastada.
- *Radiofrecuencia*: se utilizaron dos sistemas de radiofrecuencia indistintamente, electrodo refrigerado sencillo (19 G) o múltiple (Cool-tip®, Tyco Healthcare, Burlington, Mass, USA) y el electrodo de puntas múltiples retráctiles en forma de sombrilla (14 o 15 G) (RITA Medical Systems, Fremont, Ca, USA). Los electrodos múltiples se utilizaron siempre de forma intraoperatoria, mientras que los sencillos y los de puntas retráctiles también en forma percutánea.
- *Alcoholización + radiofrecuencia*: la combinación de estas modalidades se utilizó cuando se presentó algún paciente con enfermedad múltiple, bilobar o con un tumor de dimensiones que impidiera la resección primaria.
- *Embolización transarterial*: el procedimiento fue realizado por vía femoral, excepto en los pacientes cuyas características anatómicas del tronco celiaco solo hacían posible el acceso por vía axilar izquierda. Se utilizaron microcatéteres (Tracker®, Meditech, Boston Scientific Corporation, Watertown, MA, USA) a través de un catéter visceral 6 French. La oclusión arterial de la lesión tumoral se efectuó mediante la administración de partículas de gelfoam (Espingostán Film Byk Leo®, Laboratorio Farmacéutico, Madrid, España) a través del catéter.
- *Cirugía*: algunos enfermos fueron sometidos a cirugía resectiva del hígado, mayor, menor, anatómica o no anatómica, cuando existió una indicación precisa y criterios de reseccabilidad. En la mayoría de las intervenciones quirúrgicas se utilizó ecografía intraoperatoria para determinar características morfológicas del tumor, su localización exacta y su relación con estructuras vasculares. En ocasiones se complementó la cirugía con otras técnicas ablativas como la radiofrecuencia y la alcoholización.
- *Trasplante*: los trasplantes se realizaron de donante fallecido a corazón batiente o parado, con una u otra técnica (clásica de Starzl¹⁵ o preservación de la cava¹⁶), con o sin derivación veno-venosa. En ningún paciente se utilizó quimioterapia después del trasplante.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 12.0 para Windows. Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la serie y cada grupo, con comparación de medias a través de pruebas no paramétricas (χ^2) y

paramétricas (t de Student). Se calculó función de supervivencia con el método de Kaplan-Meier complementado con la prueba de log rank para la comparación entre los grupos. Se asumió un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

El estudio incluyó a 344 enfermos con carcinoma hepatocelular tratados en ambos centros hospitalarios: 50 (14.5%) en el Hospital Hermanos Ameijeiras y 294 (85.4%) en el Hospital "Juan Canalejo". El grupo I incluyó a 117 enfermos (34%), 114 procedentes del Hospital "Juan Canalejo" y tres del Hospital Ameijeiras. El grupo II quedó constituido por 227 pacientes (66%), 47 del Hospital Hermanos Ameijeiras y 180 del Hospital "Juan Canalejo".

La edad media de la muestra general fue de 64.72 años. El grupo I tuvo una edad media de 58.31 años, con rango de 28 a 68; en el grupo II, la edad media fue de 70.57 años, con un rango de 39 a 100 ($p = 0.01$).

Enfermedad hepática preexistente

En el cuadro I se detallan las principales causas de hepatopatía que pueden influir en el resultado del tratamiento. El grupo I muestra un discreto predominio de enfermos con cirrosis alcohólica (42.2%), a la que le sigue la cirrosis por virus de la hepatitis C (39.7%). Estas dos entidades se mantuvieron en el grupo II, aunque con valores invertidos: en el grupo II la causa predominante fue el virus de la hepatitis C, con 62.2%. La severidad de la enfermedad subyacente fue medida a través del índice de Child-Pugh¹⁷ (cuadro I). El comportamiento de ambos grupos fue comparable sin diferencias significativas ($p = 0.58$).

Características tumorales

La mayoría de los enfermos no presentaba infiltración vascular, aunque en el grupo I existió un discreto incremento (29 *versus* 13%) de infiltración microscópica (cuadro II). La distribución del estadio TNM fue homogénea ($p = 0.06$) en ambos grupos (cuadro II).

Tratamientos aplicados

En el cuadro III se aprecia que solo una quinta parte de los enfermos del grupo I recibió tratamiento neoadyuvante antes del trasplante, en especial embolización (12.1%); por el contrario, la mayoría de los enfermos del grupo II (92.2%)

Cuadro I. Enfermedades hepáticas preexistentes y clasificación Child-Pugh en los enfermos de ambos grupos

	Grupo I (%)	Grupo II (%)
Hepatopatía		
Alcohol	42.2	16.1
VHC	39.7	62.2
VHB	7.8	1.7
Combinada viral	2.6	3.3
Alcohol + virus	0.9	2.8
Otras	6.0	5.0
No	0.9	8.9
Child-Pugh		
Grado A	35.9	36.7
Grado B	33.9	35.0
Grado C	29.2	20.0
NA	1	14

VHC = virus de la hepatitis C, VHB = virus de la hepatitis B, No = sin hepatopatía, NA = no aplicable.

Cuadro II. Infiltración vascular y estadio TNM en los enfermos de ambos grupos

	Grupo I (%)	Grupo II (%)
Infiltración vascular		
Macro	9	9
Micro	20	4
No	71	87
Estadio TNM		
I	14.7	10.6
II	33.6	46.7
III	18.1	24.4
IVA	32.8	17.8
IVB	0.9	0.6

Macro = invasión macrovascular, Micro = invasión microvascular, No = sin infiltración, TNM = tumor, nódulo y metástasis.

recibió algún tratamiento, principalmente alcoholización (46.7%).

Las hepatectomías parciales solo pudieron ser realizadas en cuatro pacientes (3.4%) del grupo I y en 14 (6.2%) del grupo II, predominando las resecciones menores anatómicas (65%). Años después del trasplante uno de los enfermos del grupo I fue sometido a una hepatectomía menor por recidiva en el injerto trasplantado.

Cuadro III. Tratamientos neoadyuvantes en ambos grupos de estudio

Tratamiento	Grupo I (%)	Grupo II (%)
ALC	5.2	46.7
RF	1.7	9.4
ALC + RF	5.2	34.4
EMB	12.1	1.7
No	75.9	7.8

ALC = alcoholización, RF = radiofrecuencia, ALC + RF = combinación de alcoholización y radiofrecuencia, EMB = embolización, No = ninguno.

Patrón de recidiva

Los enfermos incluidos en este estudio tuvieron un seguimiento clínico promedio de cinco años, con un límite mínimo de dos años y un máximo de 10 años. En la figura 1 se aprecia una comparación entre las curvas globales del intervalo libre de enfermedad de ambos grupos de estudio. Se apreció un comportamiento más favorable en el grupo con trasplante, en el cual el intervalo libre de enfermedad a uno, tres, cinco y 10 años fue de 93, 88, 85 y 79%, respectivamente; mientras que en el grupo II de 98, 56, 42.5 y 40% ($p < 0.01$).

La invasión vascular del tumor fue uno de los factores con importante influencia en el patrón de recidiva. Muchos de estos hallazgos fueron posoperatorios y no fueron diagnosticados durante los estudios pretratamiento.

Estudios de supervivencia

Los curvas de supervivencia evidenciaron diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.0001$). Para el grupo I se graficaron valores a tres, cinco y 10 años de 70, 59 y 55%, respectivamente. Los enfermos del grupo II, no sometidos a trasplante, tuvieron supervivencias a tres, cinco y 10 años de 40, 17 y 9% (figura 2).

Al comparar la supervivencia según los estadios tumorales encontramos cifras que mantienen la tendencia de mejores resultados para el grupo con trasplante. Solo un enfermo trasplantado, en estadio IVB, falleció a los 30 meses. Entre 70 y 50% de los enfermos en los estadios remanentes tuvieron supervivencia a cinco años. De igual forma, el grupo II tendió a supervivencia menor a cinco años (entre 20 y 0%); dos enfermos tratados en estadio IVB fallecieron al año de evolución ($p < 0.01$).

La infiltración vascular determinó los resultados a largo plazo. En la figura 3 se aprecian las curvas de supervivencia

para cada grupo conforme esta variable: en el grupo I, los enfermos sin infiltración vascular tuvieron cifras de supervivencia superiores a la global del grupo (68% a cinco años), mientras que aquellos con infiltración micro y macrovascular tuvieron supervivencias a cinco años de 53 y 18%.

El grupo II tuvo una evolución más desfavorable con una supervivencia a tres años, similar para los enfermos sin infiltración vascular y aquellos con infiltración microvascular (37%). Todos los enfermos con infiltración macrovascular fallecieron al segundo año de tratamiento. Los índices de supervivencia a cinco y 10 años fueron de 15 y 7%, respectivamente ($p = 0.026$ y 0.016 , intragrupo e intergrupo).

Al analizar la supervivencia de los enfermos del grupo II según las diferentes modalidades de tratamiento neoadyuvante se observaron mejores resultados con la radiofrecuencia. Las cifras de supervivencia a cinco años según las diferentes modalidades (radiofrecuencia, alcoholización + radiofrecuencia, embolización y alcoholización) fueron de 66, 45, 34 y 18%, respectivamente para este grupo ($p = 0.032$). Sin embargo, el uso de tratamientos neoadyuvantes no estuvo relacionado con mejores resultados en el grupo I ($p = 0.08$).

Discusión

En esta investigación se analizó el carcinoma hepatocelular conforme diferentes modalidades terapéuticas. El trasplante hepático se consideró como intervención fundamental y principal variable de comparación para determinar los resultados a largo plazo en dos centros hospitalarios.

Aun cuando el estudio fue diseñado retrospectivamente y prospectivamente, se lograron conformar dos grupos con características homogéneas, lo que permitió la comparación entre las diferentes intervenciones.

La enfermedad hepática preexistente

Los resultados muestran un análisis descriptivo de la enfermedad hepática subyacente al momento del diagnóstico del carcinoma hepatocelular. En numerosos estudios se señala la asociación hepatopatía viral-hepatocarcinoma, inicialmente estudiada en enfermos portadores del virus de la hepatitis B, prevalentes en Asia y África.^{14,18} Además, se sabe que el virus de la hepatitis C aporta un riesgo relativo para desarrollar carcinoma hepatocelular 100 veces mayor al que existe cuando no hay infección. Los enfermos de nuestra serie presentaron alta incidencia de hepatitis por virus de la hepatitis C y baja incidencia de virus de la hepatitis B, probablemente debido a la disponibilidad masiva de la vacuna. Esta distribución corresponde con lo informado en la literatura.¹⁸

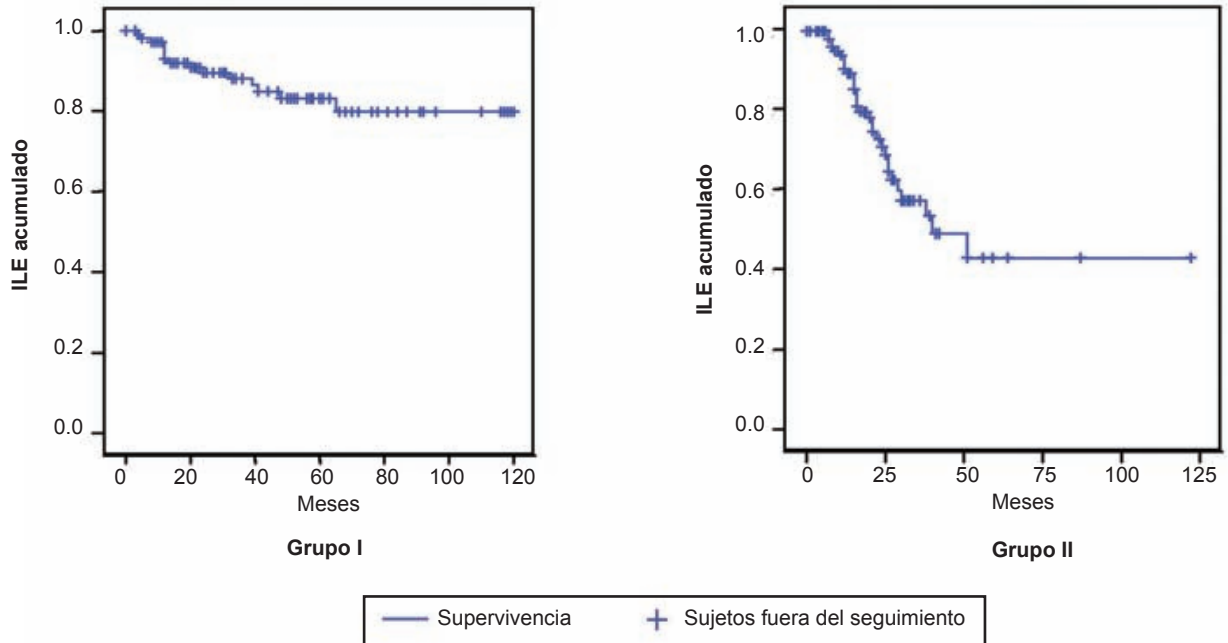


Figura 1. Intervalo libre de enfermedad (ILE) global para ambos grupos.

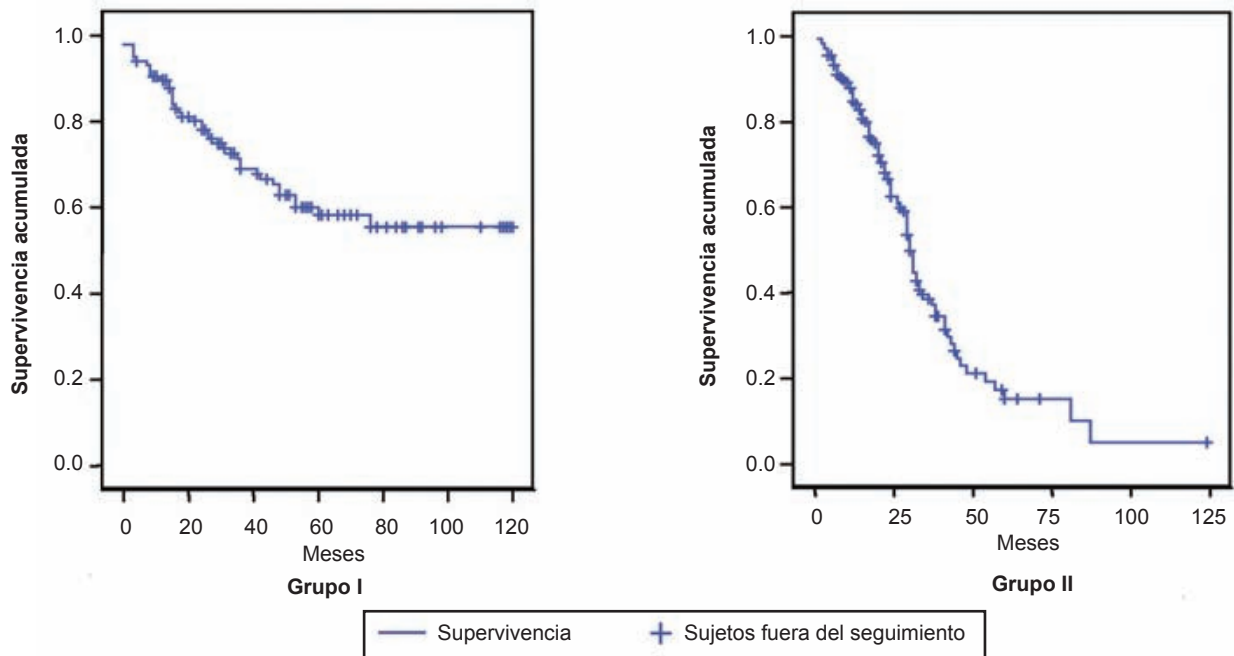


Figura 2. Supervivencia global para ambos grupos.

También en ambos grupos hubo alta incidencia de enfermos con alcoholismo de base (42.2% versus 16.1%). Se conoce que el consumo de alcohol actúa como cofactor de riesgo en la aparición del carcinoma hepatocelular.¹⁹ El grado de reserva hepática, conforme la clasificación Child-Pugh, no fue significativo en este estudio.

Características tumorales

El propósito de estadificar los tumores es separar los pacientes de acuerdo con el pronóstico a corto y largo plazos.¹⁸ En este estudio utilizamos el sistema TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer.^{19,20} Llama la atención que en el

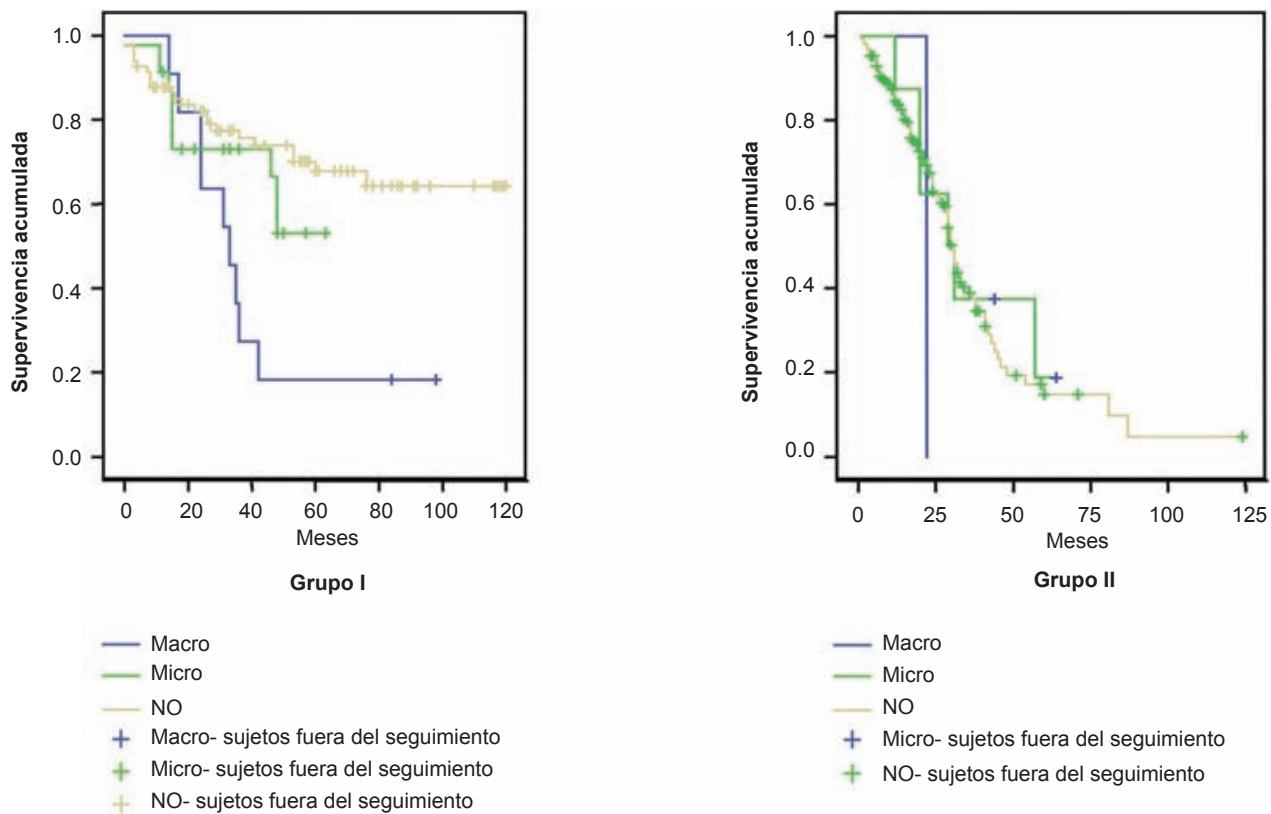


Figura 3. Supervivencia para ambos grupos según invasión vascular. Macro = invasión macrovascular, Micro = invasión microvascular, NO = no invasión.

grupo I predominaran por igual los enfermos con tumores T2 y T4, con cierto grado de progresión tumoral, a diferencia del grupo II, en el que prevaleció el estadio T2. Los enfermos con tumores T4 del grupo I sobrepasaron los criterios de Milán,²¹ en los cuales se asocia la menor recidiva postrasplante con enfermos con tumor único no mayor de 5 cm o no más de tres nódulos con diámetros no superiores a 3 cm.²¹ Los enfermos con tumores T4 clasificaron en el grupo de receptores con criterios expandidos, en los que cabría esperar peores resultados a largo plazo.^{18,21}

Al realizar los estudios de recurrencia y supervivencia de estos enfermos sorprende encontrar resultados significativamente mejores que en el grupo II. En el grupo I se encontraron curvas de supervivencia para los diferentes estadios tumorales en concordancia con la curva de supervivencia global para este grupo. Todos los estadios tumorales mantuvieron valores homogéneos y solo un enfermo trasplantado (en estadio IVB) falleció a los 30 meses; entre 70 y 50% de los enfermos en los estadios remanentes tuvieron supervivencias a cinco años.

El grupo II evolucionó de forma más desfavorable, con supervivencia a cinco años entre 20 y 0%; dos enfermos tratados en estadio IVB fallecieron al año. Estos resultados coinciden con los informados en algunas publicacio-

nes internacionales respecto al trasplante en enfermos con criterios expandidos.^{1,14,18} Diversos autores promueven el trasplante en estos enfermos con base en la evidencia de investigaciones como ésta, aunque también surge el dilema ético de favorecer a enfermos con cáncer más avanzado ante la carencia cada vez más creciente de órganos.¹⁸

La infiltración vascular por el tumor es uno de los elementos pronóstico más importantes al evaluar la progresión tumoral.²⁰ En nuestro estudio la infiltración microvascular se encontró en 20% de los enfermos del grupo I y en 4% de los del grupo II. Resultó interesante encontrar que la infiltración macrovascular apareció en 71% de los enfermos del grupo I y en 87% del grupo II. Debemos señalar que en los enfermos del grupo I, el diagnóstico de la infiltración macrovascular fue realizado en la pieza de explante, pues de otro modo no hubiera tenido validez la indicación de trasplante. Este hecho evidencia la sensibilidad de los estudios pretrasplante, así como el efecto del tiempo de espera de los enfermos una vez diagnosticados.

Aunque parecerían lógicos patrones de recidiva y de mortalidad aumentados en los enfermos trasplantados con un alto porcentaje de infiltración macrovascular sin tratamiento adyuvante y con inmunosupresión sobreañadida, los estudios

de intervalo libre de enfermedad y supervivencia mostraron que si bien se distinguió una diferencia clara entre los enfermos sin infiltración y los que tenían micro o macroinvasión, aquellos en peores condiciones (macroinvasión) llegaron a permanecer hasta más de cinco años libres de enfermedad después del trasplante, en comparación con los no trasplantados, en quienes hubo recurrencia total antes del año.

Los estudios de supervivencia mostraron mejores resultados para el grupo I, pues los enfermos trasplantados con infiltración macrovascular sobrevivieron 33.2 meses en promedio, en comparación con los no trasplantados, en quienes la supervivencia media no sobrepasó los 24 meses ($p = 0.042$). Estos resultados apoyan el análisis enunciado de criterios expandidos para el carcinoma hepatocelular, aunque continúa siendo un factor de mal pronóstico a mediano y largo plazos, como lo señalan casi todos los autores.^{14,18,22}

Tratamientos neoadyuvantes

Los tratamientos neoadyuvantes se han convertido en una valiosa herramienta en todos los tumores.¹¹ Específicamente en el carcinoma hepatocelular se han probado numerosas variantes de tratamiento neoadyuvante, con resultados diversos.^{11,18} Los resultados de este estudio reafirman una tendencia mundial de no aplicar como norma tratamientos neoadyuvantes en enfermos programados para trasplante, mientras que pudiera considerarse como estándar de oro en enfermos que no serán trasplantados.

Debido a esta distribución de la variable, los estudios de relación solo fueron efectuados en el grupo II dado que en los pacientes trasplantados la muestra no tenía significación. Los estudios de supervivencia muestran los mejores resultados con la radiofrecuencia. Los enfermos tratados solo con alcoholización mostraron los peores resultados, similar a lo señalado en estudios internacionales acerca de tratamientos neoadyuvantes.¹¹

En esta investigación también se compararon los enfermos del grupo I que recibieron tratamientos neoadyuvantes y quienes no los recibieron, en virtud de la supervivencia a largo plazo. Aunque se apreció mayor supervivencia en quienes recibieron algún tipo de tratamiento antitumoral antes del trasplante, no existieron diferencias significativas entre los dos subgrupos ($p = 0.08$). Conforme estos hallazgos consideramos que no existen evidencias claras del beneficio que esta estrategia puede aportar, a no ser que deba enfrentarse un largo periodo de espera y exista el riesgo de abandonar el proceso para trasplante debido a progresión tumoral.^{1,18} Ésa es precisamente la tendencia en la mayoría de los centros de trasplantes del mundo, en los cuales el manejo del enfermo con carcinoma hepatocelular en lista continúa siendo un reto.^{18,22}

Estudios de supervivencia

Los estudios de supervivencia global resumen la efectividad a largo plazo de los tratamientos. La principal variable de intervención fue el trasplante hepático, efectuado en enfermos con características similares a las del grupo no trasplantado. Se incluyó a enfermos con gran progresión tumoral e incidencia nada despreciable de invasión vascular. Aun con estas premisas, los estudios de supervivencia global mostraron diferencias importantes, sobre todo a largo plazo, entre ambos grupos. La figura 2 las evidencia a través de las curvas, donde aparecen valores a tres, cinco y 10 años de 70, 59 y 55%, respectivamente, para el grupo I. Los enfermos del grupo II, no sometidos a trasplante, tuvieron supervivencias a tres, cinco y 10 años de 40, 17 y 9%, respectivamente ($p < 0.0001$). Estos resultados son fundamentales en el análisis de la efectividad de cada tratamiento, teniendo en cuenta que ambos grupos son comparables.

Conclusiones

Este estudio, al igual que otros, ha confirmado la superioridad del trasplante hepático en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, incluso en enfermos con hepatopatía subyacente, siempre que se sigan criterios de selección que garanticen baja incidencia de recidiva.

Ahora bien, es necesario considerar otros elementos para indicar este tipo de tratamiento, y es precisamente la escasez de órganos la mayor limitante. Actualmente los trasplantes hepáticos a partir de donantes vivos se han convertido en una práctica cada vez más común. Es en estos enfermos en quienes deberá utilizarse esta técnica con mayor frecuencia, permitiendo tratamientos más oportunos sin afectar al resto de los enfermos en lista de espera.

Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa ayuda aportada por los responsables de los archivos médicos; ellos fueron fundamentales en la elaboración de este artículo.

Referencias

1. Marrero JA. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19: 243-249.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362 (9399):1907-1917.

3. Gala LB, Quevedo GL, González VJ. Más de 15 años de cirugía en el cáncer del hígado. *Rev Cubana Cir* 2003;42:27-32.
4. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. History, current status and perspectives. *Dig Liver Dis* 2002;34:613-616.
5. Fortner J, Blumgart L. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg* 2001;193:210-222.
6. Starzl T, Iwatsuki S, Shaw B, Nalesnik M, Ferhi D, Van Thiel D. Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial hepatectomy and transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:145-148.
7. Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation. *Transpl Proc* 1993;25:1066-1067.
8. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-151.
9. Sávio-López AM, Lara-Molina EE, Soliva-Domínguez R, Copo-Jorge JA, Gala-López BL, González-Castillo FF. Retrasplante hepático y síndrome de Budd-Chiari agudo. Presentación de un caso. *Cir Cir* 2005;73:481-484.
10. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008;21:1107-1117.
11. Llovet J, Sala M. Non-surgical therapies of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:505-513.
12. Dima SO, Iacob S, Botea F, Matei E, Dorobanfu B, Vasile S, et al. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma: an eastern European experience. *Hepatogastroenterology* 2009;56:1696-1703.
13. Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:327-332.
14. Singal AG, Marrero JA. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;28:453-459.
15. Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-676.
16. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989;210:649-652.
17. Pugh RN, Murray-Lyon MI, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
18. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, Bruix J, Sherman M, Omata M, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2010;19:115-121.
19. Fan JG, Farrell GC. Prevention of hepatocellular carcinoma in nonviral-related liver diseases. Asia-Pacific Working Party for Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:712-719.
20. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg* 2007;245:909-922.
21. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
22. Martínez-Ares D, Suárez-López FJ, Souto Ruzo J, Otero-Ferreiro A, Gómez-Gutiérrez M, González-Conde B, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: factors implicated in tumor relapse. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:22-31.