



Trasplante hepático y tumores

CRITERIOS DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL HEPATOCARCINOMA, ¿PUEDEN AMPLIARSE? *pág.99*
 TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE *pág.108* TRASPLANTE HEPÁTICO EN OTROS TUMORES *pág.113*

Puntos clave

El trasplante hepático es un tratamiento eficaz para pacientes con hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán, con una supervivencia a 5 años que supera el 70%; mejor que la cirugía cuando hay más de un nódulo, alteración de la función hepática o hipertensión portal clínicamente significativa.

El aumento de las listas debido a la escasez de órganos ha llevado a que los resultados según intención de tratamiento empeoren.

El trasplante de donante vivo es una alternativa eficaz para reducir la lista de espera, que es coste-efectiva cuando supera los 7 meses.

La política de priorización en lista para pacientes con CHC en la era MELD ha de ajustarse en función de la población en lista en cada centro u organización, de manera que la probabilidad de trasplante o de *drop-out* sea similar a la de los pacientes sin CHC.

El uso de inhibidores de mTOR, como tratamiento adyuvante en los pacientes trasplantados por CHC, no puede recomendarse con la información actual, aunque existen datos que orientan a que potencialmente podría disminuir las recurrencias.

Resultados del trasplante hepático en el hepatocarcinoma

CARLOS RODRÍGUEZ DE LOPE^a Y ALEJANDRO FORNER^{a,b}

^aUnidad de Oncología Hepática (BCLC). Servicio de Hepatología. IMDiM. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona. España.

Carlos Rodríguez de Lope está recibiendo una beca PFIS del Instituto de Salud Carlos III (FI09/00510).

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer primario de hígado más frecuente, con una incidencia creciente en la última década en Europa y Estados Unidos. Es el sexto tumor más frecuente en el mundo, con una elevada mortalidad (razón mortalidad:incidencia, 0,93) que lo sitúa como tercera causa de mortalidad por cáncer^{1,2}. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la cirrosis hepática, siendo en estos pacientes la principal causa de muerte³. Los programas de detección precoz permiten diagnosticarlo en estadios más iniciales, cuando es posible aplicar tratamientos con intención curativa, como la resección quirúrgica, el trasplante hepático o la ablación percutánea⁴. Uno de ellos es el trasplante hepático que ha demostrado ser un tratamiento eficaz, con capacidad de curar esta neoplasia en casos seleccionados. Actualmente, el CHC es una de las principales indicaciones de trasplante hepático, lo que motiva un gran interés en los profesionales involucrados en el trasplante hepático.

Papel del trasplante en el hepatocarcinoma

La resección quirúrgica consigue una supervivencia a 5 años del 70-75% en pacientes bien seleccionados: tumores únicos, buena función hepática (Child-Pugh A, bilirrubina < 1 mg/dl) y sin hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH < 10 mmHg). Sin embargo, para pacientes que no cumplen estas características, las cifras de supervivencia empeoran significativamente^{5,6}. Además, la tasa de re-

currencia tras la resección es muy elevada (alrededor del 70% a 5 años), en su mayor parte (aproximadamente, 2/3) debido a la persistencia de diseminación tumoral microscópica, no detectable antes del tratamiento, y por otra parte (aproximadamente, 1/3), debido a que el hígado cirrótico subyacente sigue teniendo potencial oncogénico⁷.

El trasplante hepático surgió como el único tratamiento que podía solucionar estos inconvenientes, eliminando no sólo el tumor y la potencial diseminación intrahepática microscópica residual, sino también el hígado cirrótico con potencial de desarrollar nuevos tumores.

Pese a estas teóricas ventajas, en los inicios del trasplante hepático como tratamiento para el CHC, los malos resultados obtenidos, con tasas de recurrencia superiores al 70% y cifras de supervivencia por debajo del 30% a 5 años, hicieron que se pusiera en duda su papel para esta indicación^{8,9}.

Sin embargo, simultáneamente, se vio que los pacientes trasplantados por otra indicación en los que se encontraba incidentalmente un CHC tenían una supervivencia similar a la de pacientes trasplantados por otras indicaciones, con tasas de recurrencia muy bajas⁸, lo que permitió reevaluar la utilidad del trasplante hepático en el CHC^{10,11}.

En 1996, Mazzaferro et al publicaron un estudio a partir del cual surgieron los conocidos como criterios de Milán: tumor único hasta 5 cm o hasta 3 nódulos de 3 cm como máximo, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. En su estudio, se trasplantó a una cohorte de pacientes con CHC dentro de estos límites, seguida durante una mediana de 26 meses. La supervivencia a 4 años fue del 74%,

Lectura rápida



El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto tumor más frecuente en el mundo y el tercero en cuanto a mortalidad por cáncer.

El principal factor de riesgo para desarrollar CHC es la cirrosis hepática, que además es la principal causa de muerte.

Los programas de detección precoz mediante ecografías periódicas en pacientes con cirrosis han permitido aumentar la proporción de CHC diagnosticados en fases iniciales donde es posible aplicar tratamientos curativos.

El trasplante hepático es un excelente tratamiento para el CHC, ya que elimina el tumor y el hígado cirrótico con su potencial de desarrollar nuevos tumores.

Los malos resultados en los inicios del trasplante como tratamiento del CHC eran debidos a que se trasplantaba a pacientes con mucha carga tumoral.

Los mejores resultados con el trasplante para CHC se obtienen cuando se aplica en tumores que cumplen los criterios de Milán: tumor único de hasta 5 cm, múltiples hasta máximo de 3 nódulos que no sobrepasen los 3 cm cada uno, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática.

La supervivencia del trasplante dentro de los criterios de Milán supera el 70% a 5 años.

Cuando la función hepática está alterada o existe hipertensión portal clínicamente significativa, el trasplante hepático es la mejor opción terapéutica para tratar tumores dentro de los criterios de Milán.



comparable con la del trasplante por otra indicación sin CHC, con una tasa de recidiva del 8%. Al analizar la supervivencia seleccionando a los pacientes que cumplían los criterios en el estudio anatomopatológico, la supervivencia a 4 años subía al 85%¹².

Los resultados de Mazzaferro se validaron en otros centros¹³⁻²⁵ (tabla 1), por lo que actualmente estos son los criterios que, de forma global, se han aceptado para incluir a los pacientes en lista de trasplante, obteniendo cifras de supervivencia a 5 años en general superiores al 70%, con tasas de recurrencia por debajo del 15%.

Varios autores han señalado que estos criterios son muy estrictos y que una expansión moderada de estos podría permitir que algunos pacientes aumentasen su expectativa de supervivencia^{15,19,20,22-26}. Este tema se discute en otro artículo de este mismo número de la revista. El principal inconveniente para la aplicabilidad del trasplante es la escasez de órganos. Hay más pacientes que podrían beneficiarse de un trasplante que órganos disponibles, por lo que las listas de espera han ido aumentando.

Durante el tiempo de espera en lista cabe la posibilidad de que la enfermedad progrese o haya otras complicaciones que hagan que el paciente salga de la lista (*drop-out*). A mayor tiempo de espera, mayor probabilidad de *drop-out*^{27,28}, siendo especialmente marcada en pacientes con CHC cuando el tiempo en lista supera los 6 meses²⁸. Además del tiempo, hay otros factores

relacionados con el *drop-out* en pacientes con CHC, como el MELD, los valores de AFP, el tamaño de la lesión, especialmente por encima de 3 cm, la multinodularidad y la edad²⁷⁻²⁹.

El aumento del tiempo de espera, con el consiguiente aumento del *drop-out*, repercute en la supervivencia analizada según intención de tratamiento. En el primer estudio que evaluó este aspecto, el grupo de pacientes trasplantados obtuvo una supervivencia a 5 años del 69%, según intención de tratamiento. Al separar a los pacientes en 2 periodos, con medias de tiempos de espera claramente diferentes (el primero de 62 días [1989 a 1995] y el segundo de 162 días [1996 a 1997]), se vio que en el primer periodo no hubo *drop-out* y la supervivencia a 2 años fue del 84%, mientras que en el segundo periodo hubo un 23% de *drop-out* y la supervivencia a 2 años bajó al 54% ($p < 0,003$)³⁰.

Otros autores también han comunicado resultados según intención de tratamiento, mostrando tasas de *drop-out* que oscilan entre el 10-15% a 6 meses y el 25-55% a 12 meses, y su impacto en la supervivencia con cifras que oscilan desde el 57% a 3 años hasta el 69% a 5 años^{27,30,31}.

Se han intentado diversas estrategias para reducir la progresión en la lista de espera, como las políticas de priorización (excepciones del MELD), aumentar el número de donantes (trasplante de donante vivo, trasplante dominó, *split*, y el uso de donantes marginales como el donante a corazón parado, pacientes añosos o

Tabla 1. Resultados de supervivencia del trasplante para CHC dentro de los criterios de Milán

Autor, año	Número de pacientes	Supervivencia a 1 año	Supervivencia a 3 años	Supervivencia a 5 años	Recurrencia
Mazzaferro, 1996	48	84%	—	74% ^a	8,3%
Bismuth, 1999	45	82%	—	74%	
Llovet, 1999	87	82%	69%	69%	3,4%
Jonas, 2001	120	90%	—	71%	15%
Yao, 2001	46	91,3%	—	72,4%	6,5%
Adam, 2003	195	80%	68%	61%	18%
Marsh, 2003	248	—	—	67,3%	3,6%
Cillo, 2004	30	93%	78%	72%	6,7%
Herrero, 2008	47	83%	73%	70%	8,5%
Decaens, 2006	279 (Milán pre-TOH) 184 (Milán en explante)	— —	— —	60,1% 70,4%	18% 9%
Duffy, 2007	173 (Milán pre-TOH) 126 (Milán en explante)	91% 96%	85% 89%	79% 86%	— —
Onaca, 2007 ^b	1.206 (628 Milán)	80%	63,8%	55,1%	—
Toso, 2008	157	—	—	82%	—
Mazzaferro 2009	444	—	—	73,3%	4,3%

^aSupervivencia a 4 años.

^bLos datos incluyen a pacientes con criterios expandidos. No disponible análisis sólo para criterios de Milán.

de pacientes infectados por el VHC) o realizar tratamiento en lista (tratado en otro artículo de este mismo número de la revista).

Priorización en lista

El MELD es una herramienta útil para predecir mortalidad a 3 meses en pacientes con cirrosis hepática; sin embargo, no sirve para determinar el riesgo de progresión tumoral^{32,33}. Por lo tanto, cuando comenzó a usarse el MELD en 2002 como sistema de priorización, debían hacerse estimaciones del riesgo de progresión para que los pacientes con CHC y MELD bajo tuvieran posibilidad de llegar al trasplante, según su riesgo de salir de la lista o fallecer. Sin embargo, no existe un consenso global que defina en qué situaciones dar puntos de prioridad a los pacientes con CHC, ni cuántos puntos asignar, de manera que, con los datos disponibles y en función de la población en la lista de espera, cada centro u organización deben aplicar sus propias políticas de priorización.

La United Network for Organ Sharing (UNOS), en Estados Unidos, inicialmente adjudicaba una puntuación extra a todos los pacientes con CHC en lista de trasplante³⁴. Esto condujo a un gran aumento de trasplantes para pacientes con CHC, con una reducción de la tasa de *drop-out* en estos pacientes, en perjuicio de otros pacientes en lista sin CHC, por lo que se han ido realizando varios reajustes²⁹. Según la última conferencia, actualmente los pacientes con CHC recibirían 15 puntos al entrar (o su MELD en caso de ser superior) y sólo a partir del tercer mes en lista se asignarían 22 puntos a los tumores superiores a 2 cm dentro de los criterios de Milán; además, cada 3 meses se recalcula, pudiendo añadirse o restarse puntos en función de cambios en las características tumorales. Los pacientes que sobrepasan los criterios de Milán o cuya AFP es superior a 500 ng/ml no reciben puntos extra³⁵.

Otros centros incluyen el valor de AFP o el fracaso de tratamiento en lista como variables para sumar puntos de prioridad. En Cataluña, la política de priorización de la OCATT asigna 19 puntos de MELD a tumores mayores de 3 cm, a tumores múltiples, AFP > 200 ng/ml o fracaso del tratamiento en lista. Además, cada 3 meses se añade 1 punto extra.

Aumento del reservorio de hígados donantes

El impacto del empleo de hígados marginales del trasplante dominó o del *split* es mínimo

ya que son infrecuentes. La modalidad que más expectativas ha generado es el trasplante de donante vivo, entre cuyas ventajas están: *a*) que es una fuente de donantes que no consume hígados que potencialmente podrían recibir otros receptores; *b*) que reduce la probabilidad de progresar en la lista, y *c*) que pacientes fuera de los criterios de Milán podrían beneficiarse del trasplante sin afectar negativamente a la supervivencia global. Pese a estas teóricas ventajas, existen ciertos puntos que se han de considerar. En primer lugar, es una técnica compleja que requiere cirujanos experimentados y los resultados se ven influidos por la curva de aprendizaje de ellos³⁶. Además, su aplicabilidad es baja; se llega a trasplantar a menos del 20% de los pacientes evaluados³⁷. Otro aspecto fundamental es la seguridad del donante, que puede presentar complicaciones hasta en el 38% de los casos (las más comunes las infecciones bacterianas, 12%, y las fugas biliares, 9%), con una mortalidad cercana al 1%³⁸. Por último, en cuanto a la etiología de la enfermedad subyacente, algunos autores han comunicado que la recidiva del VHC es más precoz y agresiva en los receptores de donante vivo; sin embargo, este aspecto es controvertido³⁹⁻⁴¹. Los resultados comunicados para pacientes dentro de los criterios de Milán, tratados con trasplante de donante vivo, aunque varían de unas series a otras, y en muchos se incluye a pacientes con criterios expandidos, en general, son similares a los obtenidos con el trasplante cadavérico (tabla 2)⁴²⁻⁴⁸. Sarasin et al publicaron un análisis de coste-efectividad mediante un modelo de Markov que, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios en receptor y donante, estima que para un receptor de 60 años con una supervivencia del 70% a 5 años tras el trasplante, con una tasa de *drop-out* mensual del 4% y una mortalidad estimada del donante del 1%, el trasplante de donante vivo es coste-efectivo cuando la lista de espera sobrepasa los 7 meses⁴⁹.

Tratamiento adyuvante

Los inhibidores de mTOR tienen efecto anti-neoplásico *in vitro* en líneas celulares de CHC⁵⁰ e *in vivo* en modelos animales^{51,52}. Sin embargo, hasta la fecha no hay datos suficientes como para hacer una recomendación en cuanto a la inmunosupresión de los pacientes trasplantados por CHC.

Toso et al analizaron este aspecto en un estudio basado en el registro de trasplante de Estados Unidos (SRTR, Scientific Registry of Transplant Recipients) con un gran número de

Lectura rápida



El aumento del número de pacientes en lista de espera de trasplante y la escasez de órganos aumenta el tiempo de espera hasta el trasplante y con ello la probabilidad de salir de la lista por progresión.

El análisis de la supervivencia según intención de tratamiento es fundamental, ya que los pacientes que no lleguen al trasplante por progresión tendrán un peor pronóstico.

La política de priorización en la lista para pacientes con CHC ha de valorarse en cada centro u organización, de manera que sea equitativa y se consiga el máximo beneficio en supervivencia con cada órgano.

El uso de órganos marginales (donante a corazón parado, donantes añosos, esteatosis, infección por VHC) contribuye a aumentar la disponibilidad de órganos para todos los pacientes en lista.

El trasplante de donante vivo supone una importante fuente de órganos con resultados similares a los obtenidos con trasplante cadavérico, una vez se ha adquirido la experiencia necesaria.

En el trasplante de donante vivo, es fundamental sopesar el riesgo de complicaciones del donante con mortalidad cercana al 1%.

Los inhibidores de mTOR tienen efecto antitumoral *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, aún se necesitan más datos para emplear estos inmunosupresores como práctica habitual en pacientes con CHC.



Bibliografía recomendada

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;334:693-9.

Estudio que dio origen a los criterios de Milán (único hasta 5 cm o un máximo de 3 nódulos hasta 3 cm). Se incluyó a 48 pacientes con tumores dentro de estos límites, trasplantados tras haber sido considerados irresecables. El seguimiento mediano fue 26 meses. La supervivencia a 4 años fue del 75%. Sólo el 8% recidivó.

Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999;30:1434-40.

Primer estudio con análisis según intención de tratamiento. Resalta la importancia de los factores tiempo en lista y drop-out. En el periodo 1989-1995 (tiempo medio de espera, 62 días, sin drop-out) la supervivencia a 2 años fue del 84 frente al 54% en el periodo 1996-1997 (tiempo medio de espera, 162 días, 8 drop-out) ($p < 0,003$).

Tabla 2. Resultados del trasplante de donante vivo dentro de los criterios de Milán

Autor, año	Número de pacientes	Supervivencia a 1 año	Supervivencia a 3 años	Supervivencia a 5 años	Recurrencia
Kaihara, 2003 ^a	56 (31 Milán)	73,1%	54,6%	—	11%
Todo, 2004	137	82%	79%	—	1,4%
Gondolesi, 2004 ^a	36 (14 Milán)	75%	60% ^b	—	16,7%
Ito, 2007	70	—	—	72,4%	9,7%
Jonas, 2007	8	—	75%	—	—
Fisher, 2007 ^a	58 (21 Milán)	86%	—	67%	29%
Yoshizumi, 2010 (< 60 años) ^a	210	85,8%	80,2%	78,2%	—
Yoshizumi, 2010 (≥ 60 años) ^a	57	85,3%	72,7%	70,3%	—

^aLos datos incluyen a pacientes con criterios expandidos. No disponible análisis sólo para criterios de Milán.

^bSupervivencia a 2 años.

pacientes⁵³. En el estudio, la inmunosupresión con sirolimus se asociaba significativamente a una mayor supervivencia en los trasplantados por CHC, mientras que en los demás pacientes se asociaba a una peor supervivencia. Si esto se debe a una menor tasa de recurrencia del CHC se desconoce, ya que el estudio no recogía esta información.

Actualmente hay estudios prospectivos en marcha que evalúan el papel de los inhibidores de mTOR, en pacientes trasplantados por CHC, que aportarán datos interesantes en este campo.

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127:2893-917.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999;340:745-50.
3. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43:1303-10.
4. ●● Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An Update. *Hepatology.* 2011;53:1020-2.
5. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996;111:1018-22.
6. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134:1908-16.
7. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;38:200-7.
8. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW Jr, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg.* 1985;202:401-7.
9. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg.* 1991;15:270-85.
10. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 1991;214:221-8.
11. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? *Transplant Proc.* 1993;25(1 Pt 2):1066-7.
12. ● 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;334:693-9.
13. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 1999;19:311-22.
14. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller 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.* 2001;33:1080-6.
15. 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;33:1394-403.
16. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology.* 1998;27:1572-7.
17. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg.* 2003;238:508-18.
18. Marsh JW, Dvorchik I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? *Liver Transpl.* 2003;9:693-6.
19. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2004;239:150-9.
20. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Inarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl.* 2008;14:272-8.
21. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl.* 2006;12:1761-9.
22. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg.* 2007;246:502-9.
23. 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;13:391-9.
24. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14:1107-15.



25. ●● Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43.
26. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg.* 2002;235:533-9.
27. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl.* 2003;9:684-92.
28. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant.* 2006;6:1416-21.
29. Washburn K, Edwards E, Harper A, Freeman R. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. *Am J Transplant.* 2010;10:1643-8.
30. ● Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999;30:1434-40.
31. 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;10:449-55.
32. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-70.
33. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001;7:567-80.
34. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002;8:851-8.
35. ●● Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl.* 2010;16:262-78.
36. Terrault NA, Shiffman ML, Lok AS, Saab S, Tong L, Brown RS Jr, et al. Outcomes in hepatitis C virus-infected recipients of living donor vs. deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:122-9.
37. Rimola A, Llovet JM, Navasa M, Bruix J, Londono MC, Fuster J, et al. Applicability of adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;43:104-9.
38. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology.* 2008;135:468-76.
39. Garcia-Retortillo M, Fornis X, Llovet JM, Navasa M, Feliu A, Massagué A, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology.* 2004;40:699-707.
40. Bozorgzadeh A, Jain A, Ryan C, Ornt D, Zand M, Mantry P, et al. Impact of hepatitis C viral infection in primary cadaveric liver allograft versus primary living-donor allograft in 100 consecutive liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Transplantation.* 2004;77:1066-70.
41. Gaglio PJ, Malireddy S, Levitt BS, Lapointe-Rudow D, Lefkowitz J, Kinkhabwala M, et al. Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts from living versus cadaveric liver donors. *Liver Transpl.* 2003;9:1028-35.
42. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 2003;75(3 Suppl):S37-40.
43. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg.* 2004;240:451-9.
44. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, Kim-Schluger L, Schiano T, Fishbein TM, et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg.* 2004;239:142-9.
45. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1637-44.
46. Jonas S, Mittleer J, Pascher A, Schumacher G, Theruvath T, Benckert C, et al. Living donor liver transplantation of the right lobe for hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a European center. *Liver Transpl.* 2007;13:896-903.
47. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown RS Jr, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:1601-8.
48. Yoshizumi T, Shirabe K, Soejima Y, Taketomi A, Yamashita N, Ikegami T, et al. Living donor liver transplantation in patients older than 60 years. *Transplantation.* 2010;90:433-7.
49. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology.* 2001;33:1073-9.
50. Schumacher G, Oidtmann M, Rueggeberg A, Jacob D, Jonas S, Langrehr JM, et al. Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells alone or combined with tacrolimus, while tacrolimus promotes cell growth. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1420-5.
51. Piguet AC, Semela D, Keogh A, Wilkens L, Stroka D, Stoupis C, et al. Inhibition of mTOR in combination with doxorubicin in an experimental model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2008;49:78-87.
52. Wang Z, Zhou J, Fan J, Qiu SJ, Yu Y, Huang XW, et al. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5124-30.
53. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;51:1237-43.

Bibliografía recomendada

Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43.

Estudio retrospectivo multicéntrico con 1.556 trasplantes con CHC. Evalúan tamaño, número de nódulos e invasión vascular en el explante. Desarrollan un modelo predictivo de supervivencia en función de estas variables e identifican un subgrupo que, excediendo estos criterios, sigue teniendo buen pronóstico (supervivencia a 5 años del 71,2%). Este grupo está definido por la regla up-to-seven: número de nódulos + tamaño en cm del mayor ≤ 7.

Pomfret E, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a National Conference on Liver Allocation in Patients with Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Liver Transpl.* 2010;16:262-78.

Resultado de una conferencia de expertos en la que se actualizan recomendaciones sobre diferentes aspectos relacionados con el trasplante hepático en el CHC, que abarca desde el diagnóstico (anatomía patológica y técnicas de imagen), el papel de los criterios expandidos, los tratamientos locorregionales, el down-staging y la política de priorización.