



XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Trasplante en el hepatocarcinoma: indicaciones y tratamiento previo

J. Bustamante*, J.R. Fernández Ramos, M. Testillano y M.J. Suárez

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital de Cruces, Baracaldo, España

Introducción

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para muchos pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio inicial, con la ventaja de que elimina radicalmente el tumor y la hepatopatía subyacente. Sin embargo, la situación actual de listas de espera crecientes supone para muchos candidatos un riesgo de progresión tumoral que puede llegar a contraindiciar el trasplante. Por otro lado, paradójicamente, los excelentes resultados del trasplante para esta indicación plantean la posibilidad de extender este beneficio a pacientes con CHC más avanzado. A pesar de que el trasplante representa uno de los campos más avanzados de la medicina, las estrategias utilizadas para abordar estos problemas son controvertidas y no siempre están respaldadas por pruebas científicas sólidas.

Indicaciones y resultados: criterios de Milán

A finales de la década de 1980, el trasplante hepático se consideraba una opción terapéutica paliativa para enfermos con CHC avanzado. En ese contexto, los resultados obtenidos (supervivencias del 18-40% a los 5 años y altas tasas de recurrencia) eran claramente inferiores a los de otras indicaciones, por lo que se

llegó a cuestionar su utilidad como tratamiento del CHC. El estudio de Mazzaferro et al¹ demostró en 1996 que los pacientes con un tumor único ≤ 5 cm o con un máximo de 3 nódulos ≤ 3 cm sin invasión vascular ni metástasis podían lograr supervivencias del 75% a los 4 años con un bajo índice de recurrencia. Estos resultados, comparables a los de las otras indicaciones, sirvieron para reconsiderar el trasplante no sólo como una opción factible, sino como el tratamiento más adecuado para muchos pacientes con CHC en estadio inicial. Desde entonces, estos «criterios de Milán» han sido validados en múltiples estudios y se han convertido en los criterios de referencia para la mayoría de las unidades de trasplante. En la actualidad, muchos de los centros que aplican estos criterios describen supervivencias del 75% a los 5 años y del 60% a los 10 años, con recurrencias inferiores al 15%.

La capacidad pronóstica de los criterios de Milán se debe a que capturan simultáneamente 3 factores interrelacionados que condicionan la progresión del CHC, como son el tamaño, la invasión vascular y la multifocalidad. Múltiples estudios demuestran que la invasión vascular aumenta progresivamente con el tamaño del nódulo y es casi universal en los tumores mayores de 5 cm. La invasión macrovascular se asocia de forma irremediable con recurrencia (por lo que es una contraindicación absoluta para el trasplante), pero la invasión microvascular (sólo detectable en la pieza quirúrgica) también implica un riesgo de recurrencia significativo, ya que precede a la diseminación intrahepática. Por otro lado, la multifocalidad es una característica de los tumores avanzados que también está estrechamente

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fco.javier.bustamanteschneider@osakidetza.net (J. Bustamante).

relacionada con el tamaño y con la invasión vascular. La capacidad de los criterios de Milán para seleccionar tumores pequeños con una multifocalidad restringida identifica un subgrupo de CHC con bajo potencial de diseminación, lo que además compensa la infraestadificación inherente a las técnicas de imagen.

Por sus resultados demostrados de elevada supervivencia y baja tasa de recurrencia, los criterios de Milán han sido incorporados a las guías clínicas y sistemas de estadificación más importantes (EASL 2001, AASLD 2005, BCLC).

Estrategias de priorización

La necesidad de optimizar la utilización de un recurso limitado en competición con otros candidatos (con o sin CHC) obliga, por un lado, a seleccionar a pacientes con CHC cuya probabilidad de supervivencia sea comparable a las demás indicaciones (criterios de Milán) y, por otro, a no penalizar a estos pacientes, cuyo riesgo principal es la progresión tumoral, con sistemas de priorización focalizados en la gravedad de la cirrosis.

El modelo MELD, utilizado ampliamente desde 2002 como sistema pronóstico y de priorización en pacientes con cirrosis descompensada, no recoge ninguna variable relacionada con el CHC y es un claro ejemplo de estas limitaciones. Para evitar la discriminación de los candidatos con CHC se decidió equiparar la probabilidad de progresión tumoral con el riesgo de exclusión, un evento comparable a la muerte en lista de espera en los pacientes sin CHC. Tomando como referencia los estudios de progresión tumoral se estableció una puntuación específica: los candidatos en estadio T1 (HCC único < 2 cm), con un riesgo estimado de exclusión del 15%, recibían 24 puntos, y los pacientes en estadio T2 (CHC único de 2-5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm), con un riesgo estimado del 30%, recibían 29 puntos; en ambos casos se añadió una puntuación suplementaria por cada 3 meses en lista de espera. Los pacientes en estadios T3 y T4 (los que ya en la inclusión en lista excedían los criterios convencionales) no recibían ninguna consideración especial, por lo que debían acceder al trasplante según su puntuación MELD real. Rápidamente fue evidente que estos criterios MELD adaptados al CHC estaban sobrevalorados: en los siguientes meses se triplicó el número de pacientes transplantados por CHC y disminuyó de forma drástica su permanencia y su mortalidad en lista de espera, obviamente a expensas del resto de los candidatos. Otra consecuencia sorprendente de este sistema fue el hallazgo de que el 30-40% de los pacientes transplantados con nódulos ≤ 2 cm no tenían CHC en el explante.

En la actualidad, y tras 2 nuevas correcciones, los pacientes en estadio T1 (cuyo riesgo de progresión es

muy bajo) no reciben ninguna preferencia; los pacientes en estadio T2 reciben una puntuación MELD de 22, con puntos suplementarios por cada 3 meses en lista de espera. Un análisis reciente de las listas de espera de UNOS² refleja que, con las últimas modificaciones, la tasa de exclusión de la lista a los 90 días es comparable para los candidatos con y sin CHC, lo que indica que con el sistema actual ambos grupos tienen similares posibilidades de acceso al trasplante.

Sin embargo, cualquier estrategia de priorización es un arma de doble filo, ya que el tiempo en lista de espera permite observar las características biológicas del tumor e identificar a los pacientes con las formas más agresivas. En algunos casos, esto evitaría convertir a un candidato no excluido a tiempo en una recidiva postrasplante. En este sentido, en el estudio de Kulik et al³ se describe una mayor tasa de recurrencia entre los pacientes priorizados por MELD o con trasplante de donante vivo en comparación con los receptores del período previo, con una lista de espera más larga. Paradójicamente, este tiempo de observación tal vez sea más necesario en los candidatos con criterios expandidos o en el límite de los criterios de Milán, entre los que cabe esperar una mayor proporción de tumores con características desfavorables. Como ya se ha comentado, otro efecto inesperado de la priorización se observó en los primeros meses de la excepción MELD para CHC, en los que casi un tercio de los pacientes transplantados con lesiones ≤ 2 cm no presentaban CHC en el explante. Sin esa posibilidad de acceso rápido al trasplante, es probable que muchos de estos falsos positivos se hubieran detectado con el seguimiento radiológico en lista de espera.

Lógicamente, el conocimiento de los factores asociados con la progresión tumoral permitirá establecer políticas de priorización más racionales. Un estudio del grupo BCLC ha identificado 4 parámetros (un tamaño tumoral > 3 cm, crecimiento > 50% en 6 meses, AFP > 200 ng/ml y fracaso del tratamiento neoadyuvante) como predictores de progresión y salida de la lista⁴. En esta serie, los candidatos sin factores de riesgo presentaban una tasa de exclusión estable del 3% a los 6 y 12 meses, en comparación con los pacientes de alto riesgo, cuya probabilidad de exclusión de lista fue del 23 y del 52% a los 6 y 12 meses, respectivamente. En el futuro, es probable que el conocimiento de los mecanismos moleculares de la hepatocarcinogénesis permita identificar criterios biológicos de priorización específicos.

Tratamiento del carcinoma hepatocelular en lista de espera

En la situación actual, en la que la demanda supera ampliamente la oferta, los pacientes con CHC pueden

permanecer en lista un tiempo prolongado, con el riesgo de no ser trasplantados por progresión tumoral. Esta realidad ha llevado a intentar distintas estrategias para minimizar el riesgo de exclusión de la lista. Una manera obvia de evitar la progresión tumoral es trasplantar al paciente lo antes posible aplicando el MELD modificado para CHC (véase el apartado anterior) u ofreciendo la posibilidad de trasplante de donante vivo. Sin embargo, a pesar de las políticas de priorización, aproximadamente el 20% de los pacientes es excluido por progresión tumoral cuando la demora supera los 9 meses⁵.

Para evitar este riesgo, la mayoría de los grupos de trasplante emplean algún tipo de tratamiento en lista de espera. Aunque hay abundante bibliografía, es difícil valorar la eficacia de estas estrategias, ya que las unidades de trasplante tienen períodos de espera variables, utilizan diferentes políticas de priorización y aplican distintas pautas de vigilancia o de tratamiento. Los criterios de exclusión tampoco son homogéneos: algunos centros excluyen a los pacientes que superan los criterios pre establecidos y otros lo hacen sólo cuando la progresión tiene indiscutible repercusión pronóstica (invasión vascular o extensión extrahepática). Además, la tendencia a realizar tratamientos activos está tan extendida que tampoco hay mucha información acerca de la *historia natural* del CHC en este contexto. En un artículo publicado por Llovet et al⁶ en 1999 se describe la evolución en lista de espera de una serie de pacientes no tratados: en el período 1989-1995 (lista de espera de 62 días) ningún candidato fue excluido por progresión tumoral, en comparación con el 23% de exclusiones durante el período 1996-1997 (lista de espera de 162 días). Los centros que utilizan tratamientos neoadyuvantes publican tasas de exclusión menores, lo que apoyaría la supuesta eficacia de esta estrategia aunque sin evidencias científicas basadas en estudios prospectivos controlados.

Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial (TACE) pretrasplante es uno de los procedimientos más utilizados, ya que su eficacia antitumoral y sus complicaciones son bien conocidas en el CHC no quirúrgico. En el contexto del trasplante, la TACE se emplea con la intención de frenar la progresión, evitar exclusiones y reducir las recurrencias, pero también para rescatar a pacientes con una carga tumoral excesiva hasta límites aceptables para el trasplante. Sin embargo, su amplia utilización como tratamiento neoadyuvante contrasta con la escasez de datos fiables acerca de su eficacia, ya que no hay estudios prospectivos comparativos. En 2 revisiones recientes^{7,8} se ha concluido que no hay evidencia suficiente de que la TACE en

este contexto aumente la supervivencia postrasplante, disminuya el número de exclusiones en lista de espera ni permita expandir los criterios convencionales. Como dato favorable se destaca que, en pacientes bien seleccionados, la TACE no aumenta las complicaciones pre ni postoperatorias. Por ello, a pesar de que los datos científicos son insuficientes para recomendar su utilización sistemática, puede ser un tratamiento con una buena relación coste-eficacia para tumores > 2 cm o multinodulares cuando la expectativa de permanencia en lista supera los 6 meses⁹.

Tratamientos ablativos percutáneos: alcoholización y radiofrecuencia

A pesar de sus ventajas teóricas (escaso coste, bajo riesgo de diseminación) no hay muchos datos referidos a la alcoholización percutánea como tratamiento del CHC en lista de espera. Su eficacia limitada a CHC < 2-3 cm (que de por sí tienen escaso riesgo de progresión) hace que en la mayoría de los candidatos a tratamiento percutáneo se prefiera la ablación por radiofrecuencia (RF). La RF como «tratamiento puente» ha sido evaluada recientemente en varias publicaciones. En el estudio prospectivo de Mazzaferro et al¹⁰ se incluyó a 50 pacientes (60 nódulos) tratados con una única sesión de RF en los que se analizó la respuesta radiológica y la correlación anatomo patológica en el explante. El tiempo transcurrido entre la RF y el trasplante fue de 9,5 meses. El 63% de los nódulos ≤ 3 cm presentaban una respuesta completa; el tamaño era la única variable relacionada con la respuesta y con la aparición de nuevos nódulos y satelitosis. En este estudio, el tiempo transcurrido desde la RF predice el riesgo de persistencia tumoral en el nódulo tratado (el 70% a los 18 meses), lo que pone de manifiesto las limitaciones de esta técnica para lograr el control local de la enfermedad durante períodos prolongados. Aunque la cohorte presentaba unas características favorables (nódulo único en el 82% de los casos, con un tamaño medio de 3 cm y un 80% de pacientes con criterios de Milán), los resultados del estudio son prometedores: ningún paciente fue excluido por progresión ni presentó complicaciones relacionadas con el tratamiento, y la supervivencia a 3 años fue del 83%. Sólo hubo 2 recurrencias (ambas en tumores > 5 cm), sin ningún caso de diseminación en el trayecto de la aguja. Un grupo de Los Angeles¹¹ ha publicado recientemente una serie de 52 pacientes (el 80% con criterios de Milán) tratados en lista con varias sesiones de RF. Tres pacientes (5,7%) fueron excluidos por progresión (tras una media de 12,7 meses en lista de espera) y otros 3 presentaron complicaciones relacionadas con el tratamiento, aunque ninguna de ellas fue causa de muerte o exclusión. Los resultados de este estu-

dio (supervivencia a los 3 años del 76% sin ninguna recurrencia) son favorables en comparación con los de series históricas, pero deben ser valorados con precaución debido a la corta mediana de seguimiento. De nuevo, la falta de estudios controlados impide establecer conclusiones claras, pero se puede afirmar que la RF en este contexto es una técnica segura, con bajo riesgo de diseminación en el trayecto de la aguja (aunque varios pacientes fueron tratados con RF laparoscópica) y con capacidad para lograr un aceptable control local de la enfermedad al menos durante 6-12 meses.

Resección quirúrgica

La resección quirúrgica como técnica neoadyuvante en cirróticos en clase A de Child-Pugh tiene una aplicabilidad muy limitada y sólo ha sido estudiada en modelos de Markov, en los que tiene una buena relación coste-eficacia para períodos en lista de espera superiores a un año¹². Sin embargo, pocos cirujanos se plantearían la resección en este contexto. Un escenario más común es la utilización del trasplante como tratamiento de rescate en pacientes en los que se realiza una resección con intención curativa. La aplicabilidad del trasplante una vez establecida la recurrencia es baja (muchos enfermos presentan tumores multinodulares o desarrollan otras contraindicaciones), por lo que algunos grupos proponen el trasplante «preventivo» a los pacientes con factores pronósticos desfavorables (satélisis, invasión microvascular, tumor poco diferenciado o bordes quirúrgicos afectados). Esta estrategia supone, además, un considerable ahorro de órganos, ya que evita el trasplante en los casos con bajo riesgo de recurrencia posresección.

Aunque las guías clínicas aceptan los tratamientos neoadyuvantes cuando el período de espera supera los 6 meses, su utilidad para evitar exclusiones de lista y/o disminuir la recurrencia no está demostrada, ya que no hay estudios prospectivos bien diseñados ni los seguimientos postrasplante son lo suficientemente prolongados. Sin embargo, dado que su empleo está muy extendido, la siguiente cuestión sería establecer cuál de las técnicas es más eficaz y si las mejoras en los tratamientos locorregionales o las estrategias multimodales (incluso con la incorporación de fármacos sistémicos) pueden lograr un mejor control local de la enfermedad hasta el momento del trasplante.

Criterios expandidos

Los excelentes resultados del trasplante utilizando los criterios de Milán han llevado a algunos autores a

plantear que tal vez estos límites tan restrictivos se pueden ampliar manteniendo unos resultados aceptables. De hecho, los estudios anatomo-patológicos de los explantes demuestran que aproximadamente el 20-30% de los pacientes con criterios de Milán radiológicos están infraestadificados y que esto no parece afectar de manera significativa al pronóstico. Por otro lado, en los últimos años, algunos estudios indican que el trasplante en tumores que superan moderadamente los límites convencionales no siempre implica malos resultados de supervivencia/recurrencia. Varios centros han publicado propuestas de expansión de criterios, aunque los más conocidos son los de la Universidad de California San Francisco (UCSF) establecidos a raíz de un estudio retrospectivo publicado en 2001¹³. En esta serie de 70 pacientes con CHC en los que se realizó un trasplante ortotópico de hígado (TOH) (el 5% de los trasplantes por CHC en ese centro), los receptores que en el explante presentaban un tumor único \leq 6,5 cm o hasta 3 nódulos, con un diámetro máximo del nódulo principal \leq 4,5 cm y cuya suma de diámetros no excediera los 8 cm, alcanzaban una supervivencia del 75% a 5 años, similar a la de los restrictivos criterios de Milán. En los últimos años, varios estudios europeos y americanos han tratado de validar prospectivamente los criterios UCSF. Sin embargo, muchas de estas propuestas de expansión tienen limitaciones metodológicas que impiden establecer conclusiones sólidas. Estos criterios se establecieron de manera retrospectiva basándose en la estadificación anatomo-patológica (obviamente no disponible antes del trasplante) y no en la estadificación radiológica, cuya sensibilidad para detectar nódulos adicionales < 2 cm es muy limitada. Además, para una correcta correlación clinicopatológica, el intervalo estadificación-trasplante debería ser lo más corto posible, pero en estas series el intervalo es variable y oscila entre uno y 6 meses. Otro problema es que con frecuencia se combina el análisis de un extenso grupo de pacientes con criterios de Milán con un subgrupo minoritario de candidatos con criterios expandidos (en general < 10% de la población de los respectivos centros), cuyos resultados por separado son difíciles de valorar y cuyo seguimiento suele ser corto. A la hora de evaluar resultados en el CHC sólo deben considerarse como objetivos principales la supervivencia y la recidiva; el concepto oncológico de «supervivencia libre de tumor», habitualmente utilizado en estas publicaciones, es poco útil en oncohepatología (y menos aún en el trasplante), ya que la supervivencia de estos pacientes puede alterarse por eventos no relacionados con el CHC. Por último, ninguno de estos estudios ha analizado de forma adecuada el impacto global de la incorporación masiva de candidatos con tumores más avanzados, con el consiguiente aumento de exclusiones (tanto de pacientes

con y sin CHC) y la previsible disminución de la supervivencia por intención de tratamiento¹⁴.

Todas estas limitaciones se reflejan en 3 publicaciones recientes. El grupo que estableció los criterios de Milán propuso en 2006 el proyecto HCC-OLT-Metroticket¹⁵, un estudio multicéntrico retrospectivo que recoge los datos de pacientes transplantados con criterios no convencionales. Los resultados preliminares de 1.142 pacientes demuestran una clara reducción en la expectativa de supervivencia a medida que el tamaño y el número de lesiones se alejan de los criterios de Milán. Por otro lado, el análisis de la base de datos de UNOS¹⁶ y un reciente estudio multicéntrico francés con 479 pacientes¹⁷ demuestran que la aplicación pretrasplante de los criterios UCSF se asocia con supervivencias a los 5 años inferiores al 50%. Además, conviene recordar que, ya en la serie original de Mazzaferro et al¹, el subgrupo de pacientes que sobrepasa los criterios preestablecidos presentaba una supervivencia global significativamente inferior (el 85 frente al 50%).

La experiencia con los criterios expandidos en el trasplante hepático de donante vivo (DV) es limitada y los resultados, heterogéneos. Los pacientes con DV transplantados con criterios de Milán presentan supervivencias similares (aunque algo inferiores) a los pacientes con donante convencional y un bajo índice de recurrencia. Sin embargo, entre los receptores de DV que exceden estos criterios se observa una clara repercusión en la supervivencia (50-60% a los 3 años) y en la recurrencia (15-20%)¹⁸.

Es evidente que existe un subgrupo de pacientes que sobrepasa los criterios de Milán y que tiene un bajo potencial de recurrencia, pero no tenemos los medios adecuados para identificarlos. Hasta que no se disponga de marcadores biológicos o radiológicos más fiables, hay que asumir las limitaciones actuales y gestionar con prudencia un recurso escaso, evitando el trasplante en candidatos subóptimos. En ese sentido, ninguna propuesta alternativa ha podido demostrar hasta ahora unos márgenes de seguridad y unos resultados tan convincentes como los que se obtienen con los criterios de Milán. La expansión de criterios debería explorarse mediante estudios prospectivos específicamente diseñados, pero parece improbable que en el futuro se vayan a realizar estudios de estas características.

Reducción del estadio tumoral pretrasplante (*downstaging*)

La amplia experiencia con el CHC no quirúrgico demuestra que la TACE consigue respuesta objetiva en aproximadamente el 50% de los pacientes. Esto abre la posibilidad de utilizar la TACE pretrasplante como es-

trategia para reducir masa tumoral y expandir los criterios de selección a pacientes con CHC más avanzado.

Sin embargo, los pocos estudios prospectivos bien diseñados que analizan los efectos de la TACE en este contexto reflejan una realidad menos optimista. Graziadei et al¹⁹ utilizaron la TACE en 48 candidatos con CHC con criterios de Milán y en un subgrupo de pacientes con criterios expandidos reevaluados para trasplante tras presentar una reducción tumoral post-TACE $\geq 50\%$. Sólo 15 de los 36 pacientes con criterios expandidos alcanzaron el *downstaging* preestablecido y, de ellos, el 20% fue excluido por progresión tumoral, a pesar de haber sido tratado con $5,1 \pm 2,7$ sesiones de TACE (ningún paciente con criterios de Milán fue excluido). La tasa de recurrencia entre los pacientes con criterios expandidos fue del 30%, frente al 2,4% entre los receptores con criterios convencionales. Por tanto, en este estudio, el pronóstico postrasplante de los CHC con criterios ampliados es claramente desfavorable, a pesar de una razonable eficacia de la TACE para reducir la estadificación. Los resultados del estudio de Roayaie et al²⁰, diseñado de manera específica para analizar la utilidad de la TACE en pacientes con criterios ampliamente expandidos (tumores de gran tamaño, algunos con invasión vascular) confirman estos malos resultados. A pesar de recibir TACE neoadyuvante, doxorrubicina intraoperatoria y varias sesiones de doxorrubicina postrasplante, el estudio describe un 46% de exclusiones en lista, una tasa de recurrencia del 40% y una supervivencia del 44% a los 5 años. Los resultados más favorables presentados por Yao et al en una serie prospectiva de pacientes con tumores avanzados revertidos a criterios UCSF (supervivencia a 2 años del 81%, sin recurrencias) deben ser interpretados con precaución, dado que sólo se incluyó a 16 pacientes y la mediana de seguimiento es insuficiente (16 meses).

Por tanto, el concepto de que una respuesta extensa a la TACE refleja un comportamiento biológico más favorable no se corresponde con los resultados de los estudios, en los que a pesar de lograr una disminución de la carga tumoral no evita la progresión ni la recurrencia postrasplante. Probablemente, el tiempo de observación después de la respuesta sea el otro factor determinante de la personalidad biológica del tumor, de tal manera que sólo los pacientes que responden a la TACE y no progresan durante un período determinado puedan reconsiderarse para el trasplante. Se desconoce cuánto tiempo debe mantenerse la estabilidad post-TACE, aunque 6 meses parece un período razonable. Ésta es una de las variables utilizadas en el protocolo del grupo BCLC, en el que los pacientes con criterios expandidos que revierten a criterios de Milán tras tratamiento neoadyuvante y que se mantienen estables durante al menos 6 meses son aceptados para trasplante.

Sin embargo, con los datos disponibles, no hay suficiente evidencia científica para recomendar la TACE pretrasplante como instrumento de selección de pacientes con CHC que excede los criterios convencionales.

Conclusiones

Es probable que, en un futuro, los marcadores moleculares permitan afinar los modelos predictivos actuales basados en el número y el tamaño de las lesiones. Vincular el pronóstico con parámetros biológicos independientes de las características morfológicas del tumor será especialmente relevante para los candidatos que sobrepasan los criterios convencionales. Algunos autores ya han identificado mutaciones predictivas de supervivencia en genes relacionados con el tumor, incluso en pacientes con criterios ampliamente expandidos. Aunque estos estudios se han realizado en el explante, es posible que datos similares se puedan obtener de biopsias preoperatorias y, en el futuro, incluso de marcadores moleculares en sangre periférica. De momento, tanto los criterios expandidos como las estrategias de *downstaging* carecen de suficientes pruebas científicas y no deben utilizarse fuera de ensayos clínicos específicamente diseñados. Los tratamientos neoadyuvantes en lista de espera son una alternativa aceptable para pacientes con criterios de Milán en función de la previsión de permanencia en lista, las estrategias locales de priorización y el perfil de riesgo del paciente.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S277-82.
4. Llovet JM, Sala M, Fuster J, Navasa M, Pons F, Solé M, et al. Predictors of drop out and survival of patients with hepatocellular carcinoma candidates for liver transplantation. *Hepatology.* 2003;38:763A.
5. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:181-200.
6. 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.
7. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant.* 2006;6:2644-50.
8. Lopez PM, Villanueva A, Roayaie S, Llovet JM. Neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a critical appraisal. *Liver Transpl.* 2006; 12:1747-54.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.
10. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004;240:900-9.
11. Lu DSK, 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;41:1130-7.
12. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut.* 2002;50:123-8.
13. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394-403.
14. Felipe V, Varela M, Forner A, Bruix J. Trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular. Validez de los criterios de Milán. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30 Supl 1:78-81.
15. Mazzaferro V. Results of liver transplantation: with or without Milan criteria? *Liver Transplant.* 2007;13 Suppl 2:S44-7.
16. Jatoi M, Puhl S, Thyagarajan V, Pelletier S, Magee J, Jeffery P, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the Milan criteria using the UNOS database. *Hepatology.* 2006;44:407A.
17. 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.
18. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg.* 2004;240:451-6.
19. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transplant.* 2003;9:557-63.
20. 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.