

**Departament de Cirurgia / Universitat Autònoma de Barcelona**

**Autor:** Francesc Xavier Molina Romero

**Título:** Factores de recidiva del carcinoma hepatocelular tras resección quirúrgica con intención curativa

**Persona o personas que han sido responsables de la dirección:** Dr. Francesc Xavier González Argenté y Dr. Luis Grande Posa

**Trabajo de Investigación (Suficiencia investigadora)**

**Año 2011.**

**Convocatoria de septiembre.**



## Annex 2

### CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ del Departament de  
Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat "**Factores de recidiva del carcinoma hepatocelular tras resección quirúrgica con intención curativa**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **Francesc Xavier Molina Romero**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de **setembre**.

Palma de Mallorca, 25 d' Agost de 2011.

# Índice

	<b>Página</b>
<b>Índice de abreviaturas</b>	6
<b>Introducción</b>	7
<i><b>Incidencia global del carcinoma hepatocelular</b></i>	7
<i>Distribución</i>	7
<i>Raza/Etnia</i>	8
<i>Sexo</i>	9
<i>Edad</i>	10
<i><b>Factores de riesgo</b></i>	11
<i>Hepatitis B</i>	11
<i>Hepatitis C</i>	12
<i>Alcohol</i>	13
<i>Exposición a tóxicos</i>	14
Aflatoxina	14
Cloruro de vinilo	15
<i>Enfermedad del hígado graso no alcohólico</i>	16
<i>Obesidad</i>	16
<i>Diabetes Mellitus</i>	17
<i>Tabaco</i>	18
<i>Anticonceptivos orales</i>	19
<i>Hemocromatosis</i>	20
<i>Dieta</i>	21
<i>Consumo de café</i>	21

	<b>Página</b>
<b><i>Patogenia</i></b>	23
<i>Hepatitis B</i>	23
<i>Hepatitis C</i>	24
<i>No Hepatitis B No Hepatitis C</i>	25
<b><i>Historia natural y presentación clínica</i></b>	26
<i>Hepatitis B</i>	26
<i>Hepatitis C</i>	26
<b><i>Implicaciones en la prevención y el cribado</i></b>	28
<i>Hepatitis B</i>	28
<i>Hepatitis C</i>	29
<b><i>Diagnóstico precoz</i></b>	31
<i>Intervalo de exploración</i>	32
<i>Instrumentos para el cribado</i>	32
<b><i>Diagnóstico de carcinoma hepatocelular</i></b>	34
<b><i>Evaluación pronóstica y tratamiento del carcinoma hepatocelular</i></b>	38
<i>Resección quirúrgica</i>	42
<b>Recidiva del carcinoma hepatocelular</b>	45
<b><i>Factores del tumor</i></b>	45
<i>Factores patológicos</i>	45
<i>Factores biológicos</i>	47
<b><i>Factores del huésped</i></b>	49
<b><i>Factores de la cirugía</i></b>	50
<b>Hipótesis</b>	52
<b>Objetivo del trabajo</b>	53

	<b>Página</b>
<b>Pacientes y método</b>	54
<i>Población</i>	54
<i>Técnica quirúrgica</i>	55
<i>Seguimiento</i>	56
<i>Variables analizadas</i>	56
<i>Análisis estadístico</i>	57
<b>Resultados</b>	58
<i>Pacientes y procedimientos</i>	58
<i>Estudio de los factores predictivos de la recidiva global</i>	60
<i>Estudio de los factores predictivos de la recidiva precoz</i>	62
<i>Factores independientes relacionados con la recidiva</i>	67
<b>Discusión</b>	68
<i>Terapias preventivas de la recidiva</i>	69
<i>Sobre los factores tumorales</i>	69
<i>Sobre los factores del huésped</i>	72
<i>Sobre los factores de la cirugía</i>	73
<i>Trasplante hepático</i>	75
<b>Conclusiones</b>	78
<b>Bibliografía</b>	79

## Índice de abreviaturas

AASLD: American Association for the Study of the Liver.

AFB1: aflatoxina.

AFP: alfafetoproteína.

AO: anticonceptivos orales.

AST: aspartato aminotransferasa.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

CHC: carcinoma hepatocelular.

DCP: desgamma-carboxi-protrombina.

EASL: European Association for the Study of the Liver.

ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group.

HAC: quimioterapia arterial hepática postquirúrgica.

IFN- $\alpha$ : interferón alpha.

IFN-PEG: interferón peligelado alpha.

IMC: índice de masa corporal.

MELD: Model for end stage liver disease.

NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólico.

NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

NUCs: análogos nucleósido/nucleótido.

PCR: proteína C reactiva.

PIVKA-II: proteína inducida por la ausencia/presencia de vit K.

PK R: proteinkinasa R.

RM: resonancia magnética.

TACE: quimioembolización transarterial.

TC: tomografía computarizada.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

## **Introducción**

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa del 70% al 80% de los tumores hepáticos primarios(1). Actualmente es la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa más frecuente por cáncer(2). Está asociado con ciertos factores riesgo, siendo los más importantes los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). Sin embargo, existen variaciones geográficas y étnicas que hacen variar la incidencia y los mecanismos de carcinogénesis, y que tienen influencia en la presentación clínica. Esto último tiene importantes implicaciones en la prevención y el cribado del CHC. Por otra parte, cada vez hay una mayor comprensión de los mecanismos moleculares que inducen a la hepatocarcinogénesis, que casi nunca se produce en el hígado sano. El riesgo de cáncer aumenta enormemente cuando se produce la respuesta a una lesión hepática crónica en la fase de cirrosis.

## **Incidencia global del carcinoma hepatocelular**

### **DISTRIBUCIÓN**

El CHC no se distribuye de forma uniforme por todo el mundo (figura 1). Más del 80% de los casos se contabilizan en el África sub-sahariana y el este de Asia. Sólo China cuenta con más del 50% de los casos de todo el mundo (tasa de incidencia estandarizada por edad: hombres 35,2/100.000, y las mujeres 13,3/100.000). Otras áreas con alta tasa ( $>20/100.000$ ) son Senegal (hombres 28,47/100.000; mujeres 12,2/100.000), Gambia (hombres 39,67/100.000; mujeres 14,6/100.000) y Corea del Sur (hombres 48,8/100.000; mujeres 11,6/100.000).

América del Norte y del Sur, Europa del Norte, y Oceanía son áreas de baja incidencia ( $<5,0/100.000$ ) para el CHC. Áreas típicas de baja incidencia son las de Canadá (hombres 3,2/100.000; mujeres 1,1/100.000), Colombia (hombres 2,2/100.000; mujeres 2,0/100.000), Reino Unido (hombres 2,2/100.000; mujeres 1,1/100.000) y Australia (hombres 3,6/100.000; mujeres 1,0/100.000). Los países del sur de Europa se caracterizan por una incidencia media ( $>5- <20/100.000$ ), como España (hombres 7,5/100.000; mujeres 2,4/100.000), Italia

(hombres 13,5/100.000; mujeres 4,6/100.000) y Grecia (hombres 12,1/100.000; mujeres 4,6/100.000) con una media de (5,0-20,0/100.000)(3).

Una excepción al predominio del CHC como cáncer hepático primario es la región de Khon Kaen en Tailandia, que es la que tiene las tasas más altas del mundo (incidencia anual por edad entre 1993 y 1997: hombres 88,0/100.000; mujeres 35,4/100.000)(4). Sin embargo, debido a la infestación endémica de trematodos hepáticos, el principal tipo de cáncer hepático es el colangiocarcinoma por encima del CHC(5).

En los últimos años se ha podido constatar la inversión en la tendencia de CHC en algunas zonas de altas tasas(6). Entre 1978 y 1982, y 1993 y 1997, se ha registrado un descenso en la incidencia en la población China de Hong Kong, Shanghai y Singapur(4). Además de esas áreas, Japón también ha empezado a experimentar un descenso en la incidencia de los hombres entre 1993 y 1997.

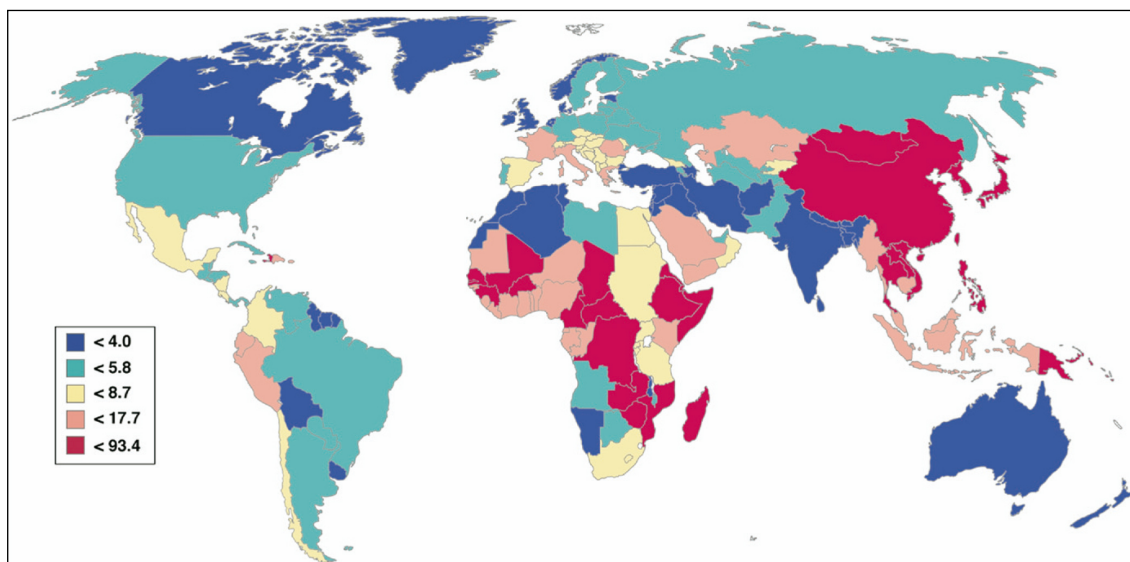
Por el contrario, los registros de algunas áreas de baja incidencia han registrado un incremento del CHC entre 1978 y 1982, y 1993 y 1997. En esas áreas se encuentran Estados Unidos, Reino Unido y Australia(6). Las causas del descenso en áreas de alta incidencia y el aumento en áreas de baja incidencia no está claro. Sin embargo, existen varias hipótesis que apuntan que el aumento en las áreas de baja incidencia se deben al aumento de la prevalencia del VHC en esas áreas.

## **RAZA/ETNIA**

La incidencia del CHC también varía mucho entre poblaciones que viven en la misma región. Por ejemplo, las poblaciones india y china de Singapur presentan incidencias ajustadas por edad de: 21,21/100.000 para hombres chinos frente a 7,86/100.000 para hombres indios entre 1993 y 1997(4). La incidencia entre las mujeres también es varía: 5,13/100.000 en chinas y 1,77/100.00 para las indias. Otro ejemplo se encuentra en Estados Unidos, donde la población asiática presenta una incidencia de CHC el doble que la población negra, y esta el doble que la población blanca. La explicación de esta



variabilidad étnica se encuentra en las diferencias de prevalencia y tiempo de adquisición de los factores de riesgo de enfermedades hepáticas y CHC.



**Figura 1.** Variaciones en los índices de mortalidad de CHC clasificados por tasas por edad ajustadas por edad.

## SEXO

En la mayoría de las poblaciones los varones presentan mayor incidencia que las mujeres, con una proporción que va desde 2:1 a 4:1. Actualmente, las mayores diferencias ( $>4:1$ ) se encuentran en poblaciones de riesgo medio en Europa, como las registradas en Ginebra (Suiza) de 4'1:1 y Varese (Italia) de 5'1:1. En 10 registros franceses publicados en el volumen VIII de "Cancer in Five Continents"(7), 9 registraron una proporción mayor de 5'1. Por el contrario, las proporciones en áreas de alta incidencia como en Qidong (China) son de 3'2:1, Osaka (Japón) de 3'7:1, Gambia 2'8:1 y Harare (Zimbabwe) de 2'4:1(7). Los registros de Sudamérica muestran las proporciones más bajas, como las que se dan en Colombia (1'2:1) y Costa Rica (1'6:1)(7).

La explicación de la alta incidencia de CHC en hombres puede ser explicada por la exposición de factores de riesgo ligados al sexo. Los hombres tienen más tendencia a estar infectados por VHB y VHC, consumir alcohol, fumar tabaco y tener depósitos de hierro. Sin embargo, hay estudios experimentales

que han mostrado un incremento de desarrollar CHC de 2 a 8 veces mayor en ratones machos(8). Estos datos apoyan la hipótesis que los andrógenos tienen una influencia en el desarrollo del CHC mayor que los factores de riesgo por sexo. Varios estudios de Taiwan(9, 10) han informado de una asociación positiva entre el incremento de niveles de testosterona circulante y el CHC en hombres infectados de VHB.

## **EDAD**

La distribución global por edades del CHC varía según la región, la incidencia, el sexo y, posiblemente, la etiología(11). En todas las áreas, la incidencia en mujeres presenta un pico por edad 5 años más tarde que los hombres. En las poblaciones de riesgo bajo (Estados Unidos, Canadá y Reino Unido), el pico se encuentra a los 75 años y a más edad. Un patrón similar se ha observado en algunas áreas de alto riesgo de poblaciones asiáticas (Hong Kong y Shanghai). En contraste, la tasa en hombres en poblaciones de alto riesgo en África (Gambia, Mali) presentan un pico entre los 60-65 años antes de descender, y las mujeres entre los 65-70 años antes de descender. Esta variación en los patrones de edad son probablemente debidos a las diferencias entre los tipos de hepatitis de las poblaciones. Cabe destacar que, aunque la mayoría de los portadores del VHC se infectaron en la edad adulta, la mayoría de los portadores del VHB se infectaron a edades muy tempranas.

## **Factores de Riesgo**

### **HEPATITIS B**

El VHB es la causa más frecuente de CHC en el mundo(12). Por consiguiente, no es de extrañar que la incidencia de la infección y del CHC sea paralela. La alta prevalencia de las regiones de África y Asia son debidas a la alta prevalencia de infección crónica por VHB y la asociación con la alta exposición a aflatoxinas en la dieta. Esta combinación de factores de riesgo juegan una papel sinérgico en el desarrollo del CHC.

Entre el 70% y el 90% de los CHC por infección por VHB se desarrollan en hígados cirróticos(1). La edad de la adquisición del VHB y la vía de contagio son importantes. En áreas donde el VHB es endémico, la transmisión más frecuente es madre-recién nacido (transmisión vertical). El 90% de las personas infectadas que adquieren la infección del VHB perinatal desarrollarán una hepatitis crónica y serán portadores crónicos. En áreas de baja prevalencia, sin embargo, la infección es adquirida en la adolescencia y en la edad adulta joven por vía sexual o parenteral (transmisión horizontal). Menos del 10% de los adultos infectados por esta vía estarán crónicamente infectados. De los portadores crónicos, entre el 15% y el 40% desarrollarán progresivamente una cirrosis hepática y un CHC(13). La historia natural de la infección crónica por VHB y el riesgo de desarrollar un CHC están también influenciados por otras infecciones virales y factores propios como la edad, sexo, el nivel de replicación del VHB, la gravedad de la afectación hepática y la coinfección con el VHC(14, 15). Finalmente, los pacientes con marcadores serológicos de VHB del tipo HBeAg-negativo y HBV-DNA-positivo están en una fase de infección crónica durante la cual las mutaciones son elevadas, y como consecuencia el virus no puede producir HBeAg (mutación precore). Los pacientes en esta fase del virus pueden desarrollar una enfermedad hepática más grave(15).

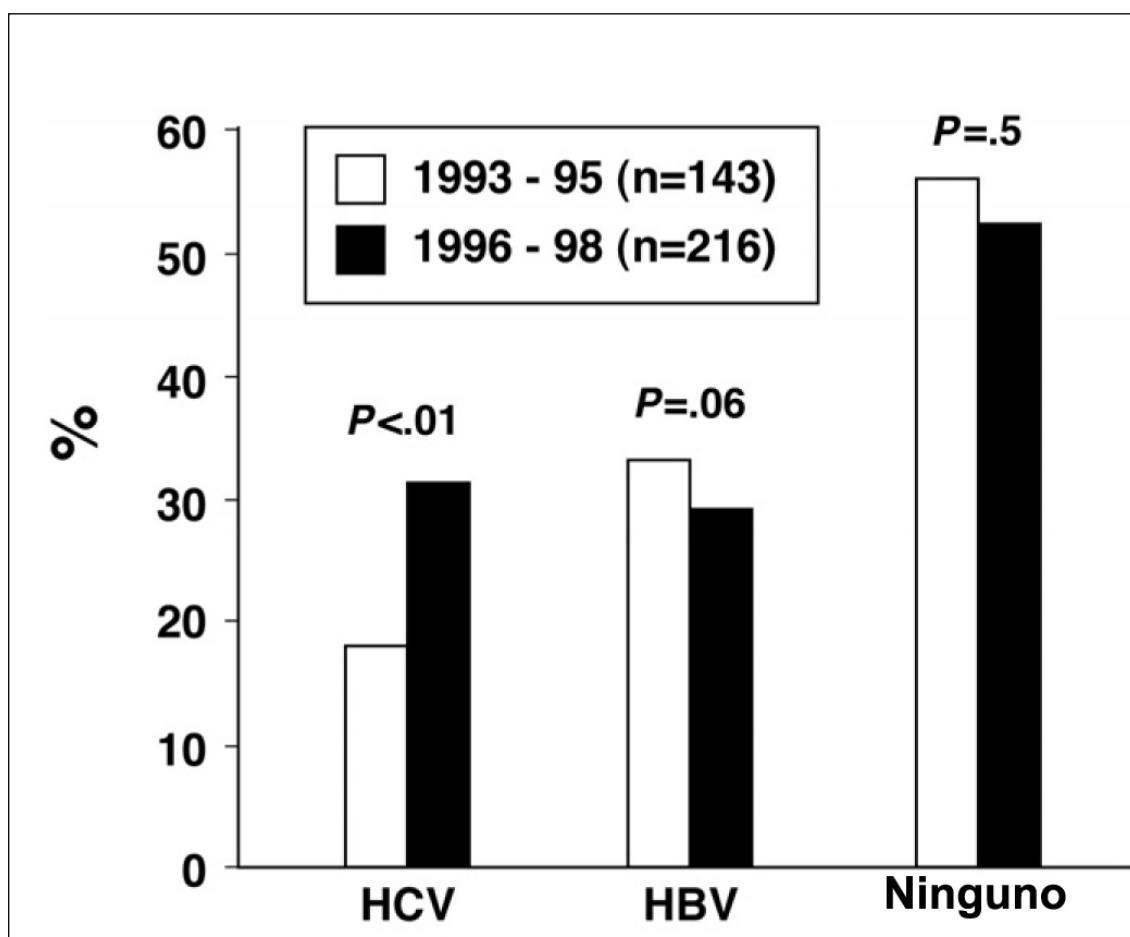
## HEPATITIS C

Existe también una fuerte relación causa-efecto entre la infección del VHC y el CHC. En áreas con incidencia baja o intermedia de CHC como Europa y Japón el VHC es el factor etiológico dominante(12). Todos los pacientes con infección por VHC desarrollan un CHC sobre hígado cirrótico(1). El intervalo de tiempo entre el desarrollo de la hepatitis crónica o cirrosis y la aparición del CHC es corto en personas con infección activa crónica. Consecuentemente, el incremento de la prevalencia de la infección crónica por VHC ha hecho que disminuya la edad de presentación del CHC en algunas poblaciones en los últimos 20 años(16).

Las personas infectadas por el VHC desarrollarán una infección crónica en un 70-80%. Con una prevalencia que rodea el 3%, hay más de 170 millones de portadores crónicos en el mundo(17). La infección crónica por VHC es una enfermedad de desarrollo lento y progresivo que acaba en cirrosis de un 20% a un 30% de las personas infectadas después de 10 o 20 años(18). La progresión de la infección por VHC a cirrosis parece estar influenciada por factores virales y propios. La persistencia de la hepatitis y la regeneración de las células hepáticas incrementa el riesgo de desarrollar un CHC(19, 20). El consumo de alcohol acelera la evolución del desarrollo de la cirrosis y parece incrementar el riesgo de CHC(19, 21, 22). Otros riesgos son la edad avanzada y el sexo masculino(19).

Respecto a la genética del VHC, las secuencias de los nucleótidos del ARN muestran un alto nivel de heterogenicidad. Debido a ello existen 6 genotipos y varios subtipos. Existe una marcada diferencia geográfica en la distribución de los 6 genotipos. Los tipos 1, 2 y 3a están más frecuentemente en países occidentales. Los tipos 1 y 4 están asociados con mala respuesta a la terapia antiretroviral comparados con los tipos 2 y 3. El papel que desempeña el genotipo 1b como factor de riesgo independiente del desarrollo de CHC es controvertido(19, 23). La carga viral también influye en la probabilidad de desarrollar una cirrosis y un CHC e influencia también en la respuesta al tratamiento. Finalmente, la coinfección con el VHB tiene un efecto aditivo más que multiplicativo en el desarrollo de un CHC(24).

En España, el VHC es, en el momento actual, el principal factor asociado a la aparición de CHC y, aunque los datos son heterogéneos dado que en muchas ocasiones las metástasis hepáticas se registran como tumores hepáticos primarios, hay pruebas de que la incidencia del CHC ha aumentado en los últimos años(25, 26) (figura 2).



**Figura 2.** Progresión de la enfermedad hepática relacionada con el VHC(27).

## ALCOHOL

El consumo excesivo de alcohol, definido como una ingesta de más de 50-70 g/ día durante periodos prolongados, es un factor de riesgo bien establecido. No está claro si el consumo moderado o bajo es un factor de riesgo. Aunque el consumo elevado está fuertemente asociado al desarrollo de cirrosis, hay muy poca evidencia del efecto directo carcinogénico del alcohol en sí mismo.

También existe evidencia de un efecto sinérgico del consumo elevado de alcohol con el VHB y el VHC, al ejercer un efecto sinérgico que incrementa el riesgo de CHC debido a que promueve rápidamente el desarrollo de la cirrosis. Por ejemplo, Donato et al(28) registraron que entre los bebedores de alcohol el riesgo de desarrollar un CHC aumentó de manera lineal con una ingesta diaria de más de 60 g/día. Sin embargo, con la presencia concomitante de VHC, existía un aumento del riesgo de más del doble que cuando sólo se consumía alcohol (efecto sinérgico positivo).

## **EXPOSICIÓN A TÓXICOS**

### ***Aflatoxina***

La Aflatoxina (AFB1) es una micotoxina producida por el hongo *Aspergillus*. Este hongo crece rápidamente en los productos alimenticios como el maíz y los cacahuetes en condiciones cálidas y húmedas. Estudios experimentales en animales han mostrado que la AFB1 es un potente carcinogénico, clasificado como tal por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer)(29).

Una vez ingerida, la AFB1 es metabolizada en un intermediario activo, la AFB1 -exo-8,9-epóxido, el cual se puede unir al ADN y causar daño, incluyendo una característica mutación en el gen supresor p53 (p53 249<sup>ser</sup>)(30). Esta mutación se ha observado en el 30%-60% de los CHC en áreas endémicas de aflatoxina(31, 32).

La interacción entre la exposición a la AFB1 y la infección crónica por VHB fue evidenciada en estudios prospectivos a corto plazo en Shanghai (China). La excreción urinaria de metabolitos de aflatoxina está asociada con un riesgo 4 veces más elevado de desarrollar un CHC, mientras que la infección por VHB aumenta el riesgo 7 veces. Sin embargo la asociación de ambos aumenta dramáticamente el riesgo en 60 veces(33).

En muchas áreas donde la exposición a la AFB1 es un problema, la infección crónica por VHB es también prevalente. Además de la vacuna del VHB como táctica preventiva, las personas que están crónicamente infectadas pueden

beneficiarse de la eliminación de la exposición a la AFB1. Esfuerzos para lograr este objetivo han sido lanzados en China(34) y África(32).

### ***Cloruro de vinilo***

Existe una asociación entre la exposición de trabajadores al cloruro de vinilo y el angiosarcoma hepático, pero no con otro tipo de tumores hepáticos. Un meta-análisis dirigido por Boffetta et al(35) llegó a la conclusión, a través de los resultados de varios estudios entre la exposición laboral al cloruro de vinilo, que existía una relación con la mortalidad por cáncer. La probabilidad de muerte estándar (Standardized Mortality Ratio) para los cánceres hepáticos, excluyendo en angiosarcoma, basándose en 2 grandes cohortes, fue de 1,35 (95% IC, 1,04-1,77)(35). Sin embargo, estos tumores hepáticos no angiosarcomas, incluían al CHC, tumores biliares, de vesícula biliar y hepáticos de histología desconocida. Dado el pequeño número de cánceres, el potencial de errores de clasificación de los tumores, y la significación estadística marginal, no ha sido posible establecer una asociación significativa entre HCC y otros tumores no-angiosarcoma con la exposición al cloruro de vinilo es muy poco probable.

## **ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

Se ha sugerido que muchas cirrosis criptogénicas y casos de CHC son una forma evolucionada de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), llamada esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Debido a ello, estudios en Estados Unidos que evaluaban factores de riesgo de enfermedad crónica hepática o CHC fracasaron en identificar VHC, VHB o consumo de alcohol elevado en una gran proporción de pacientes (30%-40%). Una vez que la cirrosis y el CHC se han establecido, es muy difícil identificar la causa patológica del NASH. Varios estudios clínicos basados en casos-control han indicado que el CHC en pacientes con cirrosis criptogénica tienden a tener características clínicas y demográficas sugestivas de NASH (predominio de mujeres, diabetes y obesidad) comparados con los pacientes con etiología viral o alcohólica bien definida(36-38). La evidencia de progresión de la NAFLD a CHC en estudios prospectivos es escasa. Existen varios casos clínicos(39, 40) y pequeñas series que describen el desarrollo del CHC varios años después del diagnóstico de NASH(41). En un estudio retrospectivo de cohortes comunitario, 420 pacientes diagnosticados de NAFLD en Olmsted County (Minnesota) fueron seguidos con una media de duración de 7'6 años. En este estudio la muerte por enfermedad hepática fue la tercera causa de muerte (comparada con el puesto 13 que ocupa en la población general de Minnesota), ocurriendo en 7 sujetos (1,7%). Veintiuno (5%) de los pacientes fueron diagnosticados de cirrosis, de los cuales 2 desarrollaron un CHC(42). Sin embargo, la evidencia más convincente de una asociación entre la NASH y el CHC es indirecta y proviene de estudios que analizan el riesgo de CHC con dos condiciones fuertemente asociadas con NASH: la obesidad y la diabetes.

## **OBESIDAD**

En un estudio prospectivo de cohortes de más de 900.000 personas en Estados Unidos, con un seguimiento de 16 años, la muerte por cáncer hepático fue 5 veces mayor para los hombres con un índice de masa corporal (IMC) elevado (35-40) comparado con hombres de IMC normal(43). En el mismo estudio, el riesgo de cáncer hepático no estuvo elevado para las mujeres, con



un riesgo relativo de 1'68(43). Otros 2 estudios de poblaciones de cohortes en Suiza y Dinamarca encontraron un riesgo elevado de CHC (riesgo relativo aumentado 2 o 3 veces) en hombres y mujeres obesos comparados con personas de IMC normal(44, 45).

Asociado claramente con la obesidad, sobretodo con la obesidad abdominal, está la resistencia a la insulina, que es bien conocido que contribuye a la esteatosis hepática(46, 47). El desarrollo de gran cantidad de esteatosis se ha asociado con mayor actividad necroinflamatoria(48, 49) y fibrosis(49-55). La progresión a fibrosis también parece ser superior cuando hay una marcada esteatosis(56). Varios estudios sugieren que el incremento de la esteatosis en sí misma puede ser un indicador de progresión de la fibrosis(50). Al final, la enfermedad hepática ocurre con más frecuencia en aquellos con alteraciones metabólicas más graves(57), y cuando se inicia la resistencia a la insulina es indicativo que la enfermedad progresa(57).

Varios países desarrollados, especialmente Estados Unidos, se encuentran en medio de una creciente epidemia de obesidad. A pesar de que la evidencia que vincula la obesidad con el CHC es relativamente baja, un aumento pequeño del riesgo relacionado con la obesidad podría traducirse en un gran número de casos de CHC.

## **DIABETES MELLITUS**

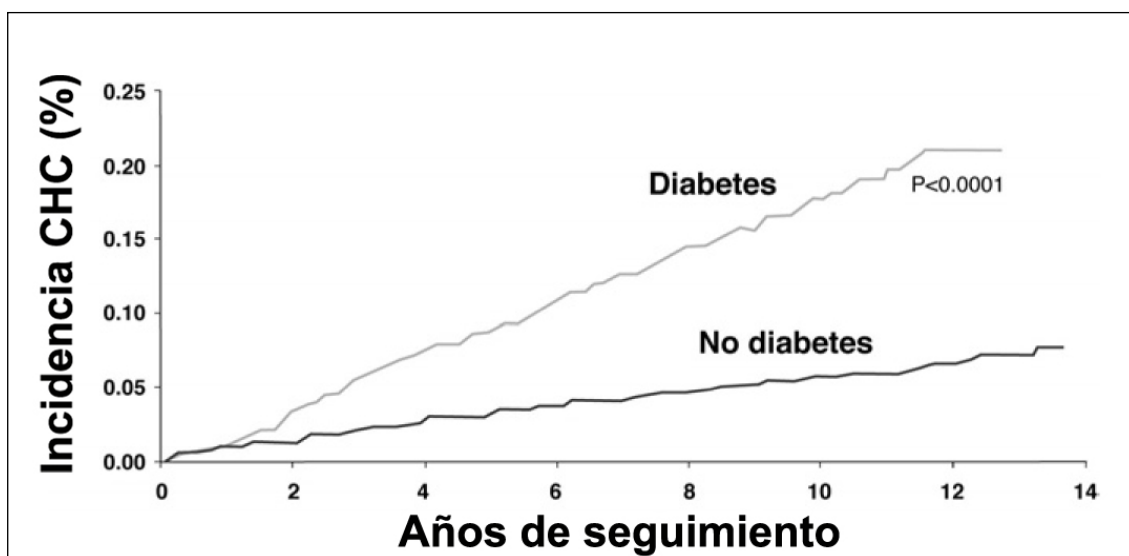
La diabetes ha sido propuesta como un factor de riesgo, tanto para la provocar enfermedad hepática crónica como para CHC, debido al desarrollo de la NAFLD y la NASH(58).

Varios estudios caso-control en Estados Unidos, Grecia, Italia, Taiwan y Japón estudiaron la asociación entre la diabetes, sobretodo la tipo II, y el CHC. Al menos 8 estudios encontraron una asociación positiva entre la diabetes y el CHC; 2 estudios encontraron una asociación positiva, pero sin significación estadística; 1 estudio encontró una asociación negativa(58).

Existe un estudio sobre la incidencia de CHC en una gran cohorte de pacientes (173.643 con diabetes y 650.620 sin diabetes) (figura 3). Los resultados de este estudio indicaron que la incidencia del CHC era el doble en los pacientes

con diabetes y más elevada en aquellos con una mayor duración en el seguimiento(59).

Aunque la mayoría de los estudios se han realizado en zonas de baja incidencia de CHC, la diabetes también se ha encontrado como un factor de riesgo significativo en áreas de alta incidencia de CHC como Japón. Aunque otros factores de riesgo subyacentes, tales como el VHC pueden confundir en la asociación entre la diabetes y el CHC, éstos no parecen explicar por completo las asociaciones observadas entre la diabetes y la CHC. En conjunto, los datos disponibles sugieren que la diabetes es un factor de riesgo moderadamente fuerte para el CHC(60). Se precisan nuevas investigaciones para evaluar problemas relacionados a la duración y el tratamiento de la diabetes, así como posibles factores de confusión por la dieta y la obesidad.



**Figura 3.** Diabetes y riesgo de CHC.

## **TABACO**

La relación entre el consumo de tabaco y el CHC se ha evaluado en más de 50 estudios, tanto en áreas de baja incidencia como en alta. En todos los países existen asociaciones tanto positivas como negativas. Entre los estudios que informan de asociaciones positivas, varios encontraron efectos que estaban limitados a subgrupos de población de VHB, VHC, polimorfismos genéticos, u otras exposiciones. Teniendo en cuenta la asociación de fumar tabaco y beber

alcohol, el efecto de confusión de alcohol no puede excluirse por completo. En conjunto, la evidencia disponible sugiere que el efecto del tabaquismo sobre el CHC es probable que sea débil y se limite a un subconjunto de la población en general. Sin embargo, debido a dos estudios llevados a cabo exclusivamente entre las mujeres que informaron de asociaciones positivas, se ha sugerido que el riesgo atribuible entre las mujeres puede ser mayor que en los hombres(61, 62).

### **ANTICONCEPTIVOS ORALES**

Existe un posible papel de los anticonceptivos orales (AO) en las neoplasias hepáticas. Hay receptores nucleares de estrógenos en los hepatocitos y están incrementados en los CHC, sugiriendo una respuesta hormonal del tejido neoplásico hepático. Los estrógenos y la progesterona que se encuentran en los AO inducen y promueven tumores hepáticos en animales(63). Se cree que los estrógenos causan la neoplasia hepática mediante el aumento de las tasas de proliferación, aumentando la tasa de mutaciones espontáneas(64).

Varios estudios en humanos han mostrado un incremento del riesgo de desarrollar tumores benignos hepáticos, como el adenoma y la hiperplasia nodular focal, en mujeres que usan AO(65). También, en algunas pequeñas series de casos clínicos se ha observado asociación con tumores malignos como el CHC, colangiocarcinoma y hepatoblastoma(66).

No hay una clara evidencia que exista un incremento de riesgo de desarrollar un CHC con el consumo de AO. Varios estudios que han intentado mostrar esta asociación generalmente han usado muestras pequeñas. La asociación entre el uso de AO y el riesgo de CHC recientemente ha sido evaluado en una revisión de 12 estudios caso-control, que incluían 739 casos y 5223 controles(67). Seis estudios mostraron un incremento del riesgo de 2 a 20 veces de CHC con el uso prolongado de AO de más de 5 años. La evidencia no es concluyente para establecer una relación entre los anticonceptivos orales y el riesgo de carcinoma hepatocelular. Además, no hay información sobre los nuevos AO de dosis bajas.

## HEMOCROMATOSIS

Hay muy pocas estimaciones sobre el riesgo de tener un CHC en poblaciones homocigotas de la mutación conocida HFE, y ninguna información sobre los portadores (heterocigotos). Un estudio poblacional realizado en Suecia, utilizó múltiples fuentes de datos nacionales que indicaron un aumento de 1,7 veces en la incidencia de carcinoma hepatocelular, entre 1.800 personas con hemocromatosis hereditaria (en su mayoría homocigotos para la mutación C282Y). Mucho más altas fueron las estimaciones de riesgo de HCC en las muestras seleccionadas de pacientes con hemocromatosis que fueron atendidos en centros de referencia; sin embargo, estas estimaciones pueden estar infladas como resultado de un sesgo de selección. La proporción de pacientes con CHC que tienen las mutaciones HFE no está clara y es probable que sea pequeño para las mutaciones homocigóticas [3% en una serie pequeña de casos(68) y 5% en una serie de 144 casos(69)]. Aunque se ha sugerido que la prevalencia de la mutación HFE es más alta que la esperada en los pacientes con CHC en ausencia de cirrosis, ésta asociación no está del todo aclarada(70). Del mismo modo, sólo existe una evidencia preliminar, que debe ser confirmada en estudios más amplios, de una interacción positiva (que aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular) entre las mutaciones HFE y la hepatitis viral(71). La proporción de casos de CHC heterocigotos con mutación HFE es más grande, y sí significativamente mayor que los controles, pero tampoco está aclarada su relación. La prevalencia de heterocigotos C282Y en series de casos clínicos ha variado desde el 4%(72), hasta máximos de 11,8%(69), y 12,5%(73). En comparación con los controles con cirrosis (y no CHC), los estudios han mostrado resultados contradictorios, desde el fracaso para mostrar una asociación estadísticamente significativa(72) hasta un aumento de 3 veces(73). No hay evidencia de un aumento en la prevalencia de las mutaciones H63D en los casos de CHC en comparación con los controles(73).

## **DIETA**

El papel de la dieta en la etiología del CHC, exceptuando el consumo de alcohol y la contaminación por aflatoxina, no está claro. El consumo diario de antioxidantes, especialmente el selenio y el ácido retinoico, han mostrado inhibir los tumores hepáticos en animales. En un estudio de cohortes en Taiwan, el consumo bajo de vegetales presentaba una asociación significativa con un incremento del riesgo de CHC, aunque este efecto estaba limitado a los portadores crónicos del VHB y los fumadores(74). En este estudio, los niveles basales de retinol sérico estaban asociados inversamente con el riesgo futuro de CHC en portadores crónicos de VHB. En otro artículo de la misma cohorte, los niveles bajos de selenio en el suero también fueron predictivos para el incremento del riesgo del CHC(75). Un efecto favorable en el elevado consumo de leche y yogurt, carne blanca, huevos, y fruta ha sido mencionado en un estudio caso-control(76). Otro estudio en supervivientes de las bombas atómicas en Japón publicó una reducción del 50% del riesgo de padecer CHC con el alto consumo de sopa y tofu ricos en isoflavonas, ajustados para infecciones por VHB y VHC(77). Por otro lado, un pequeño estudio caso-control en Atenas (Grecia), no ha apoyado una asociación específica de grupos de comida o nutriente en particular con el riesgo de CHC.

## **CONSUMO DE CAFÉ**

Varios estudios epidemiológicos han informado de una reducción del riesgo de elevación de los enzimas hepáticos y una reducción del riesgo de cirrosis con el consumo de café. Estudios animales han sugerido que el café reduce la carcinogénesis hepática. Además, el consumo de café también se ha asociado con niveles de insulina bajos y el riesgo de diabetes tipo II. Al menos 9 estudios epidemiológicos en Japón y el Sur de Europa mencionaron una asociación entre el consumo de café y el CHC(78). Beber café se ha asociado con una reducción del riesgo de padecer un CHC en al menos 5 estudios caso-control (25%-75% reducción del riesgo con 2-4 tazas de café al día comparadas con ninguna)(79-83). Tres estudios de cohortes han mostrado una asociación entre el consumo de café y el riesgo futuro de CHC(84-86). De éstos, los 2 primeros

estudios mostraron una reducción significativa en el riesgo de CHC con el consumo de 1 taza o más de café, y el segundo estudio además mostró una relación dosis dependiente (20% de reducción con 1-2 tazas y un 75% de reducción con más de 5 tazas(85)). La tercera publicación basada en 2 cohortes mostró una reducción del riesgo de CHC con el consumo de café, pero con una significación borderline(84). En conjunto, los datos sugieren una modesta reducción del riesgo de CHC con el consumo de café. Muchos de estos estudios examinaron población general, los cuales no son los apropiados para comparar debido a su bajo riesgo de CHC y enfermedades crónicas hepáticas. Sin embargo, la asociación inversa entre el consumo de café y el CHC persiste en los estudios que presentan resultados estratificados por enfermedades hepáticas(79, 84-86) o en los que se ha usado un segundo grupo de pacientes con enfermedad hepática(81).

## **Patogenia**

La carcinogénesis es un proceso por etapas en el que ocurren mutaciones genéticas que provocan activaciones de oncogenes y/o la supresión de la inactivación tumoral por una variedad de mecanismos(87). Las etapas moleculares que suceden en el desarrollo del CHC no están claramente identificadas. Múltiples mutaciones del gen supresor p53 se han encontrado en el CHC. Varios factores de crecimiento implicados en las señales celulares también juegan un papel en el desarrollo de la carcinogénesis(87). Además de una vía común hacia la malignización, algunas determinadas de alteraciones genéticas puede contribuir a que el VHB y el VHC induzcan la carcinogénesis.

## **HEPATITIS B**

Múltiples mecanismos patogénicos parecen estar implicados en la hepatocarcinogénesis del VHB. La persistencia de la infección viral y la respuesta inmune del huésped contribuyen al desarrollo del CHC. El daño crónico causado por la respuesta inmune del huésped, con inflamación, regeneración celular y cirrosis, parecen jugar un papel importante(88). Sin embargo, un porcentaje significativo de CHC por infección de VHB aparece en ausencia de cirrosis, especialmente en África, lo que sugiere un papel específico del VHB en el desarrollo de este cáncer. El VHB tiene un genoma con una doble cadena circular de ADN. Este ADN se integra dentro del genoma del hepatocito en muchos pacientes con CHC. Esta integración viral siempre precede al desarrollo del tumor y los sitios de integración en la cromatina del huésped parecen ser aleatorios. La integración tiene como consecuencia deleciones, translocaciones y amplificaciones genéticas en el sitio de integración. En muchos casos ocurre adjacente a o en un gen implicado en el crecimiento celular o una vía de apoptosis(89).

Además de la inestabilidad genética asociada con la integración del genoma del VHB, el producto del gen del VHB HBx está implicado en la inhibición de la función de la proteína supresora p53, otras proteínas supresoras del crecimiento y la activación de señales citoplasmáticas de la mitosis. La proteína HBx también interacciona con factores de transcripción en el núcleo que

activan múltiples genes comprometidos en el crecimiento celular(89). Las proteínas, los genes de superficie y del core del VHB pueden también jugar un papel significativo en la hepatocarcinogénesis. El gen Pre-S y la porción 5' del gen S codifican antígenos polipeptídicos truncados de superficie integrados en el ADN del huésped. Estas secuencias activan varios promotores celulares(89). El CHC también se ha visto asociado con cepas del VHB que presentan delecciones o inserciones en la región promotora del core, sugiriendo un papel de cambios en la expresión del core, en la persistencia y la integración del VHB, y la carcinogénesis(90).

La asociación entre la integración viral y la carcinogénesis tiene implicaciones en la resistencia a la terapia antiviral. Esto es debido a que los antivirales no eliminan el virus y pueden aumentar la integración viral simplemente inhibiendo su replicación. Por ello, su asociación con la respuesta inflamatoria puede no ser suficiente para eliminar el VHB relacionado con la carcinogénesis. Sin embargo, el VHB (Ag HBe positivo) está asociado con un riesgo más elevado de desarrollar CHC que un VHB no replicativo. Y por tanto la disminución de la replicación viral debería reducir el riesgo global de desarrollar un CHC.

## **HEPATITIS C**

El VHC es un ARN virus, y como tal, no se integra en el genoma del huésped. Los mecanismos moleculares por lo cuales el VHC se asocia a carcinogénesis son actualmente desconocidos. El daño persistente en el hígado parece jugar un papel mayor en el desarrollo del CHC, posiblemente causado por los ciclos repetidos de daño celular hepático y regeneración, un envejecimiento celular prematuro y el desarrollo de aberraciones genómicas. Además, el VHC puede estar directamente implicado en la carcinogénesis. La proteína del core del VHC, en particular, parece tener un papel importante en el desarrollo del CHC(91). Ésta regula la transcripción de promotores celulares y virales(92) e inhibe la muerte celular por apoptosis(93). Todo ello es un potente estimulador de la proliferación celular por medio de señales de activación(94), pero además, puede promover el crecimiento celular mediante la transcripción del gen supresor tumoral p53(95). Por otra parte, dentro del mismo paciente es



posible aislar de la región del core del VHC en muestras tumorales, una mayor variabilidad que las encontradas en zonas no adyacentes a tejidos no tumorales(96). Este fenómeno puede ser importante en la hepatocarcinogénesis al permitir la selección de variantes oncogénicas de la proteína del core.

Otras proteínas virales pueden también tener potencial oncogénico. La proteína capsular E2 del VHC y la proteína no estructural NS5A inhiben la proteinkinasa R (PK R)(97). La PK R está implicada en varias funciones celulares que tienen que ver con el control del crecimiento celular y la diferenciación. El lugar de anclaje de la proteína NS5A en la PK R muestra un grado más alto de heterogenicidad de las secuencias de aminoácidos en los pacientes con CHC(98), pero la relación de esta heteogenicidad con la hepatocarcinogénesis no está clara. La NS5A parece interferir también en la regulación del crecimiento celular mediante otros mecanismos(99). La proteína no estructural NS3 puede también estar implicada en la transformación celular(100). Finalmente, las proteínas del VHC inhiben la vía de señales celular Jak-STAT que también pueden jugar un papel en la proliferación y la transformación celular(101).

## **NO HEPATITIS B NO HEPATITIS C**

Para el resto de factores de riesgo, la cirrosis es el parámetro que debe utilizarse para establecer la adquisición de riesgo clínicamente significativo. Por tanto, cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática (hemocromatosis hereditaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, etc...) debe considerarse un factor de riesgo para CHC.

## **Historia natural y presentación clínica**

En general, la incidencia del CHC se incrementa con la edad y presenta un pico entre los 50 y 70 años(1). Debido a las estrategias de cribado, muchos de estos tumores se diagnostican de manera asintomática, pero muchos pacientes continúan presentando formas de CHC avanzados. Las manifestaciones clínicas del CHC avanzado son derivadas del metabolismo proteico e incluyen descompensaciones de la cirrosis, síntomas tumorales como la pérdida de peso o fiebre de causa desconocida. También se asocian a fenómenos paraneoplásicos. La historia natural del CHC depende de la gravedad de la cirrosis, las características tumorales y del estado de salud del paciente(87). Existe además una variabilidad geográfica que está influenciada por la causa que desarrolla la enfermedad hepática.

### **HEPATITIS B**

La incidencia anual de desarrollar un CHC es del 0,1% al 0,8% en pacientes con VHB crónico y del 1% al 9% en pacientes con cirrosis por VHB(14, 15). Los pacientes con CHC en las zonas de alta incidencia, donde el VHB es el factor predominante, son generalmente 10 o 20 años más jóvenes que los de las áreas de baja incidencia donde el VHC es predominante(1). Estas diferencias en la distribución por edades del CHC pueden ser explicadas, al menos en parte, por la edad y el modo de adquisición de la infección viral. Los tumores relacionados con el VHB suelen tener un patrón infiltrativo y seguir un curso más agresivo en pacientes de África del Sur(19). En contraste, el crecimiento nodular es más común en asiáticos. En estas áreas de alta incidencia, el dolor y la pérdida de peso causadas por el tumor son formas frecuentes de presentación. El CHC es generalmente una complicación tardía de la cirrosis en Estados Unidos(102).

### **HEPATITIS C**

El CHC es raro en pacientes con VHC crónica sin cirrosis. En pacientes con cirrosis producida por el VHC, la incidencia anual va desde el 3% al 5% en países del Occidente y es más elevada en Asia(18). El riesgo de CHC en

pacientes con infección crónica por VHC depende en gran parte del grado de fibrosis(103). El CHC se desarrolla después de 2 o 3 décadas de infección crónica por VHC(104). El riesgo de carcinogénesis parece ser más alto comparado con los pacientes con infección crónica por VHB(103). El curso evolutivo del CHC relacionado con el VHC, sin embargo, parece ser más lento comparados con los CHC relacionados con el VHB(19, 105). Los pacientes con múltiples factores de riesgo de cirrosis tienden a tener CHC multifocales con más frecuencia que los pacientes con infección por VHC crónica(106), y éstos más que los pacientes que tienen una infección por VHB crónica(107).

En Estados Unidos, aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con CHC presenta infección por VHC(1), y no más de un 40% de los CHC tienen una infección conjunta por VHB y VHC(102). El aumento de la prevalencia de la infección crónica por el VHC ha significado un aumento del número de casos de CHC(16) y se espera que continúe aumentando en los próximos años(108).

## **Implicaciones en la prevención y el cribado**

Pese a las mejoras en el diagnóstico precoz y manejo de los pacientes con CHC, la supervivencia no ha cambiado significativamente en los últimos 20 años en Estados Unidos(109). Muchos pacientes con CHC presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y menos de un 1% de los pacientes diagnosticados en Estados Unidos entre 1974 y 1996 fueron sometidos a cirugía radical(109). La elección de los pacientes que pueden ser sometidos a cirugía radical está limitada por la presencia de hipertensión portal(110). Por lo tanto, es importante identificar a las personas que presentan mayor riesgo de desarrollar un CHC y determinar el mejor método de cribado, con el mayor coste-beneficio, que permita el diagnóstico temprano.

## **HEPATITIS B**

La inmunización del VHB previene el riesgo de desarrollar un CHC por VHB. La vacunación de los niños al nacimiento y de la población de riesgo ha disminuido la incidencia y la prevalencia de la infección crónica por VHB en poblaciones endémicas y en poblaciones de alto riesgo(12). Por otra parte, también se ha reducido la incidencia de CHC en estas poblaciones(12). La inmunización universal de la toda la población mundial puede llevar al VHB a no tener una relevancia clínica; tal política debe evaluarse en términos de coste-beneficio(111). En las áreas endémicas los programas de vacunación van dirigidos a los recién nacidos. En las áreas de baja incidencia, los esfuerzos se centran en la prevención de la transmisión del virus en individuos de alto riesgo, la detección del AgHBs en mujeres embarazadas y la administración de la inmunoglobina del VHB (HBIG) y la vacuna del VHB a los recién nacidos de madres con el AgHBs positivo. En países donde la infección crónica por el VHB es la principal causa del CHC, como en Taiwán, la incidencia ha descendido debido a la implementación de la vacunación universal contra el VHB(112).

En los pacientes con VHB crónica, el tratamiento dirigido a la replicación del virus puede dar lugar a la remisión de la enfermedad hepática. Dos tipos diferentes de familias de fármacos son los utilizados para ello: el interferón alpha (IFN- $\alpha$ ) e interferón pegilado alpha (IFN-PEG), y los análogos

nucleósido/nucleótido (NUCs). Entre los NUCs existen 3 clases: L-nucleósidos (lamivudina, telbivudina y emtricitabina), análogos deoxiguanosina (entecavir) y fosfonatos nucleósidos acíclicos (adefovir y tenofovir). El IFN- $\alpha$  es efectivo en la supresión de la replicación del VHB en un pequeño número de pacientes seleccionados. En pacientes con cirrosis descompensada, sin embargo, las dosis convencionales de interferón pueden causar una exacerbación y fallo hepático. En este caso la lamivudina es el tratamiento preferido. Se ha sugerido que el IFN- $\alpha$  puede retrasar o prevenir la aparición del CHC en pacientes con cirrosis relacionada con el VHB, independientemente de su efecto antiviral; sin embargo, los datos actualmente disponibles no apoyan este concepto(113). Por último, el riesgo elevado de desarrollar CHC en portadores crónicos de VHB justifica su cribado periódico. Existe evidencia que el CHC puede ser detectado precozmente cuando estos pacientes son sometidos a revisiones periódicas(114).

## **HEPATITIS C**

Actualmente no existe vacuna disponible para prevenir el VHC. Hay muchos obstáculos que vencer antes de disponer de una(115). Las estrategias públicas, tales como el asesoramiento de grupos de alto riesgo, detección de los donantes de sangre y el uso generalizado de agujas y jeringas desechables, pueden reducir el riesgo de transmisión del VHC(116). El tratamiento que elimina el virus del hígado puede potencialmente reducir el riesgo de desarrollar el CHC. El tratamiento estándar, de acuerdo con el consenso de todas las guías clínicas (EASL 2011, NICE 2010 y AASLD 2009), es la combinación de IFN-PEG y ribavirina durante 24-48 semanas, dependiendo del genotipo viral. Diversas publicaciones que estudian pacientes infectados por VHC y presentan cirrosis han arrojado resultados heterogéneos. Un meta-análisis ha sugerido un cierto efecto preventivo del IFN en el desarrollo del CHC(113). El efecto preventivo es más evidente en pacientes con respuesta mantenida. Muchos de los estudios son retrospectivos o no aleatorizados y el beneficio observado puede ser el resultado de falsas asociaciones. Por otra

parte, ninguno de los estudios aleatorios fue diseñado para evaluar específicamente el efecto del IFN en el desarrollo del CHC.

Los pacientes con cirrosis por infección crónica por VHC deben seguir un cribado periódico para detectar un CHC. La ecografía es el método recomendado y el intervalo ha de ser de 6 meses, ya que es el tiempo de duplicación de tamaño del CHC(117).

## **Diagnóstico precoz**

Es bien conocido que más del 80% de los sujetos afectados de CHC presentan una cirrosis hepática subyacente y que en la actualidad el hecho que se desarrolle CHC supone la principal causa de muerte en sujetos con cirrosis(118). Teniendo en cuenta que la única posibilidad de aplicar tratamientos con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase inicial, asintomática(119), y dado que esta posibilidad es únicamente factible si se efectúa cribado de la población de riesgo, se recomienda explorar periódicamente a los sujetos con cirrosis mediante ecografía abdominal. Sin embargo, sólo se dispone de un único estudio prospectivo y aleatorizado que se efectuó en China(114). Incluyó sujetos con infección crónica por VHB y demostró que el programa de cribado basado en ecografía abdominal y en la determinación de alfafetoproteína (AFP) cada 6 meses aumentaba la supervivencia de los sujetos en la cohorte bajo vigilancia. La eficacia del programa se relacionó con la capacidad de la ecografía, mientras que la determinación de la AFP no fue eficaz(120). Diversos estudios de cohortes(121-123) y análisis de coste eficacia(124-126) refuerzan el beneficio de establecer un seguimiento mediante la ecografía abdominal cada 6 meses. Por tanto, no hay consenso generalizado en la recomendación de incluir en programas de cribado periódico a los sujetos cirróticos susceptibles de recibir tratamiento específico de su CHC. En general, deben considerarse para cribado los sujetos cirróticos en clase funcional Child-Pugh A y B. Los sujetos en clase funcional B avanzada y en clase funcional C deben evaluarse para trasplante hepático. En ellos, la detección de CHC no cambiará la indicación de trasplante, a menos que se excedan los criterios de inclusión en la lista de espera y el CHC sea una contraindicación para el trasplante. Dado que en estos sujetos el trasplante se debe considerar en caso de insuficiencia hepática con mal pronóstico a corto plazo, la detección de CHC y su posible tratamiento no tendrá impacto clínicamente significativo en la supervivencia. Por tanto, no tiene sentido efectuar cribado para detección precoz si el trasplante no es factible.

## **INTERVALO DE EXPLORACIÓN**

Los datos referentes a la velocidad del crecimiento tumoral y a la progresión hasta un tamaño detectable mediante técnicas de imagen son limitados. Series antiguas indican que el tiempo para doblar el volumen tumoral oscila entre 2 y 4 meses(127, 128) y estos resultados aportan la base racional para efectuar el cribado cada 6 meses. Asimismo, este intervalo fue el que se utilizó en el único ensayo clínico aleatorizado que ha demostrado el beneficio del cribado de CHC en sujetos cirróticos(114). En Japón, se recomienda un intervalo de 3 a 4 meses y algunos autores mantienen que los sujetos de alto riesgo deberían examinarse más frecuentemente. No obstante, no hay datos que demuestren que el mayor riesgo se asocia a una mayor velocidad de crecimiento tumoral. Además, un ensayo clínico aleatorizado realizado en Francia en 1.200 sujetos cirróticos concluyó que el cribado mediante ecografía cada 3 meses no mejora el diagnóstico ni el tratamiento de CHC respecto a realizarlo cada 6 meses(129). Por tanto, se considera que el intervalo más adecuado debe ser cada 6 meses.

## **INSTRUMENTOS PARA EL CRIBADO**

Las técnicas de cribado de CHC pueden dividirse en radiológicas y serológicas. La prueba radiológica más usada es la ecografía abdominal. Se trata de una técnica no invasiva, aceptada por la población, con una sensibilidad del 60% al 80% y una especificidad superior al 90% para la detección precoz del CHC(130). Además, se dispone de una estrategia diagnóstica bien definida tras la detección de un nódulo sospechoso de CHC. Por tanto, la ecografía abdominal realizada por personal experto es actualmente la técnica de cribado más adecuada para la detección precoz de CHC. La realización de tomografía computarizada (TC) como técnica de cribado debe desaconsejarse por el riesgo asociado de irradiación(131) así como por motivos de coste y eficacia, y de menor disponibilidad. También este aspecto afecta a la resonancia magnética (RM).

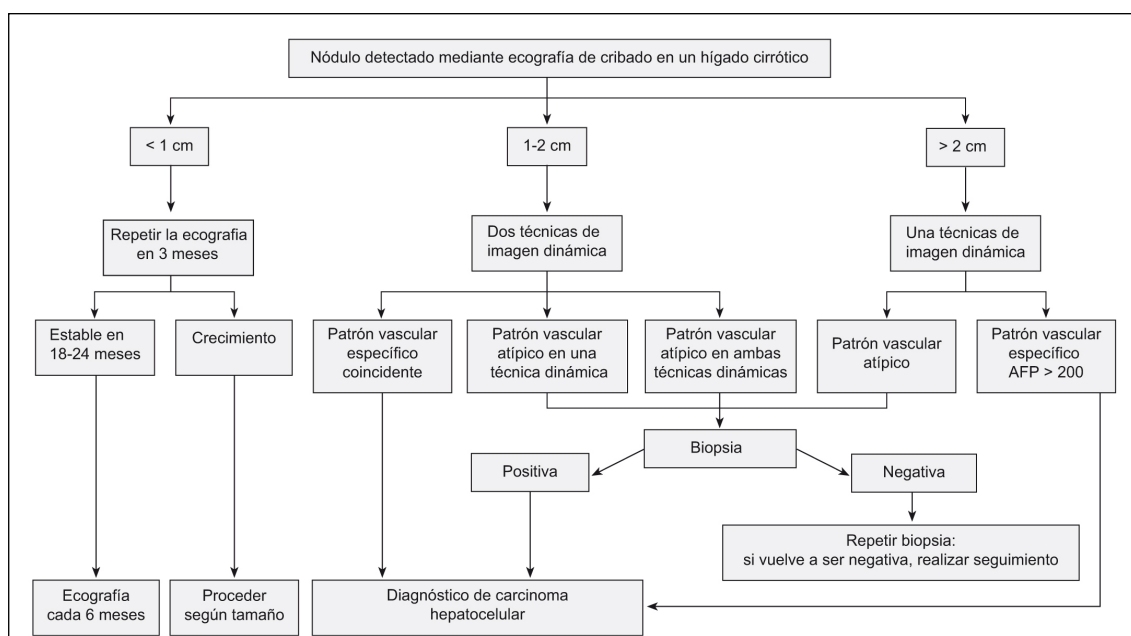
Respecto a las pruebas serológicas, se disponen en la actualidad de una multitud de marcadores tumorales. El más evaluado ha sido la AFP que hasta



hace poco era la única herramienta disponible. Sin embargo, la AFP ha mostrado un bajo rendimiento diagnóstico, dado que sus valores en muchos casos son normales en tumores iniciales y es bien sabido que los sujetos con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de CHC(132). Los análisis retrospectivos que evalúan el rendimiento diagnóstico mediante curvas de eficacia diagnóstica han mostrado que el punto de corte óptimo para el cribado es de 20 ng/ml, con una sensibilidad aproximada del 60%(133). Sin embargo, cuando se consideran estudios prospectivos, en los que específicamente se evalúa el rendimiento diagnóstico de las pruebas de cribado, la AFP con el mismo punto de corte muestra una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad del 79%(134). Además, no se dispone de ningún estudio que establezca qué incremento de AFP debe llevar a sospechar un CHC si la ecografía es negativa. En este sentido, estudios en explantes demuestran que puede no haber CHC, aunque la AFP supere 500 ng/ml(135). Por último, hay una correlación entre valores de AFP y estadio tumoral, donde la AFP simplemente es un marcador de enfermedad avanzada(133). Por tanto, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz y debe desaconsejarse su uso(132). Se han propuesto otros marcadores, como la fracción de AFP ligada a la lectina(136), desgamma-carboxi protrombina(137) o el glipican-3(138), pero presentan los mismos defectos que la AFP y, en general, no pueden competir con la fiabilidad de la ecografía.

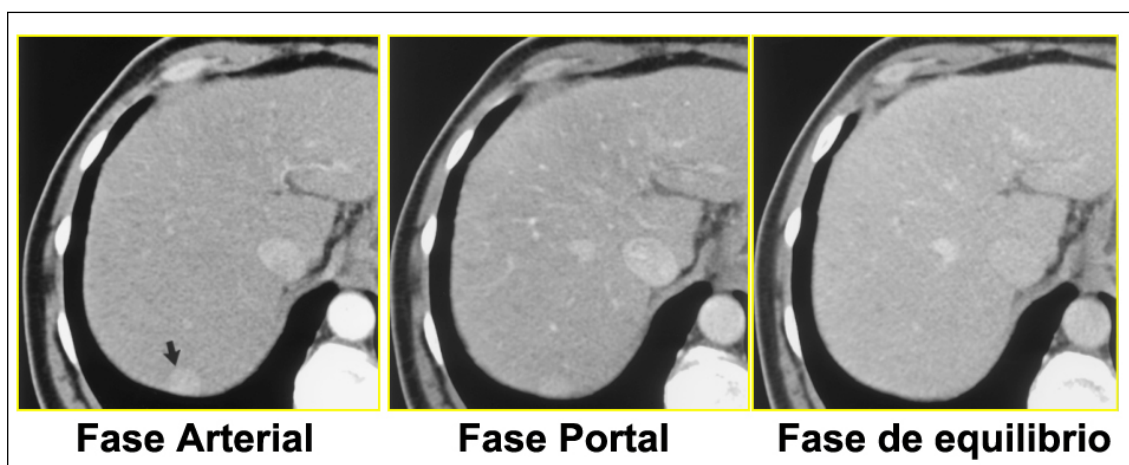
## Diagnóstico de carcinoma hepatocelular

En un sujeto afectado de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado mediante ecografía sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10 mm. Por tanto, si el nódulo detectado supera este límite, es recomendable realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico concluyente. El CHC presenta una vascularización predominantemente arterial(139), a diferencia del parénquima hepático en donde la vascularización es mixta: arterial y portal. Esto determina un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido de contraste en fase portal o en fase tardía. Este patrón ha mostrado ser específico para el diagnóstico de CHC cuando se ha correlacionado con el análisis anatomopatológico de explantes o piezas de resección quirúrgica(140). En la conferencia de consenso de la European Association for the Study of the Liver (EASL), celebrada en 2000 en Barcelona, se propusieron criterios diagnósticos no invasivos basados en este patrón radiológico (figura 5).



**Figura 5.** Algoritmo diagnóstico del CHC.

De este modo, si un nódulo hipervascular mayor de 2 cm sobre un hígado cirrótico presentaba hallazgos coincidentes mediante 2 técnicas de imagen(141), el diagnóstico de CHC se consideraba establecido. En nódulos menores de 2 cm se recomendaba basar el diagnóstico en la confirmación mediante biopsia. Estos criterios de imagen no invasivos se han aplicado clínicamente con éxito y han demostrado su utilidad(142), particularmente para el diagnóstico de tumores avanzados. No obstante, la descripción anecdótica de nódulos hipervasculares en hígados cirróticos sin diagnóstico final de CHC (hemangioma atípico o colangiocarcinoma), ha llevado a refinar los criterios no invasivos(143, 144) que se establecieron en las guías de práctica clínica que publicó la American Association for the Study of the Liver (AASLD)(145) y que aceptó un panel de expertos de la EASL. Así, para registrar el patrón dinámico como específico de CHC debe detectarse hipervascularización en fase arterial seguido de lavado precoz en la fase venosa y de equilibrio. De acuerdo con estos criterios nuevos, es posible establecer el diagnóstico no invasivo de CHC si un nódulo en un hígado cirrótico muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa mediante una técnica de imagen dinámica (ecografía con contraste, RM o TC con contraste)(figura 4). En el caso de nódulos de entre 1 y 2 cm, se recomienda la demostración de este patrón vascular específico de forma coincidente en 2 pruebas de imagen a fin de evitar posibles falsos diagnósticos basados en una lectura equivocada de una única prueba de imagen. Si el patrón vascular no es típico o si el nódulo no muestra captación de contraste, el diagnóstico concluyente de CHC debe basarse en la anatomía patológica. Finalmente, en el caso de nódulos menores de 1 cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna(134) y dada la dificultad que supone su caracterización correcta, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante una ecografía cada 3 a 6 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, y emplear entonces los criterios anteriores.



**Figura 5.** Lavado del CHC.

En el caso de sujetos sin cirrosis establecida, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida, y es necesaria la realización de una biopsia para establecer el diagnóstico concluyente. Estos criterios se han validado prospectivamente en sujetos cirróticos y han demostrado una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%(134). Sin embargo, la aplicación estricta de estos criterios no invasivos en nódulos menores de 2 cm tiene una sensibilidad del 33%, por lo que en la mayor parte de casos, el diagnóstico de CHC en estos nódulos depende de la obtención de una biopsia(134). La realización de una biopsia de un nódulo hepático en un sujeto cirrótico no es siempre posible. En algunos casos, la presencia de ascitis o de alteraciones graves de la coagulación contraindica este procedimiento y, en otros casos, su localización en el hígado dificulta su acceso percutáneo. Además, el rendimiento diagnóstico de una biopsia de estos nódulos de tamaño pequeño no es óptimo y presenta una sensibilidad cercana al 70%(134, 146). Esto puede relacionarse con un error de muestreo y con la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre nódulos displásicos y CHC muy iniciales mediante la escasa muestra obtenida a través de una biopsia percutánea(139). Por tanto, ante una biopsia negativa no se puede descartar el diagnóstico de CHC y se debe valorar la necesidad de obtener una biopsia. Respecto a la técnica para la obtención de material para el análisis anatomopatológico, no hay ningún estudio que haya comparado adecuadamente el rendimiento de la punción

aspirativa con aguja fina y la punción con aguja de corte, por lo que no se puede realizar una recomendación generalizada. La citología posee un elevado rendimiento diagnóstico, pero si se requiere el análisis de disposición arquitectural o de valoración de invasión vascular microscópica, el examen de bloque celular o de “minibiopsia” puede aportar información valiosa. Por último, algunos autores han alertado sobre el riesgo de diseminación local (seeding) tras la punción de estos nódulos. Sin embargo, la incidencia de esta complicación es muy baja (inferior al 0,1%)(147, 148) y siempre se debe valorar este riesgo frente a la posibilidad de aplicar tratamientos invasivos ante lesiones falsamente diagnosticadas de CHC mediante pruebas de imagen no concluyentes(135).

Finalmente, el uso de AFP como herramienta diagnóstica presenta un rendimiento muy bajo(134, 149). Diferentes neoplasias, como el colangiocarcinoma o la metástasis de origen gastrointestinal, pueden presentar elevaciones de AFP(133, 150, 151). Por tanto, a pesar de encontrar valores elevados de AFP (superiores a 200 ng/ml), si la masa hepática no presenta un patrón vascular específico por imagen, se debe realizar una biopsia confirmatoria.

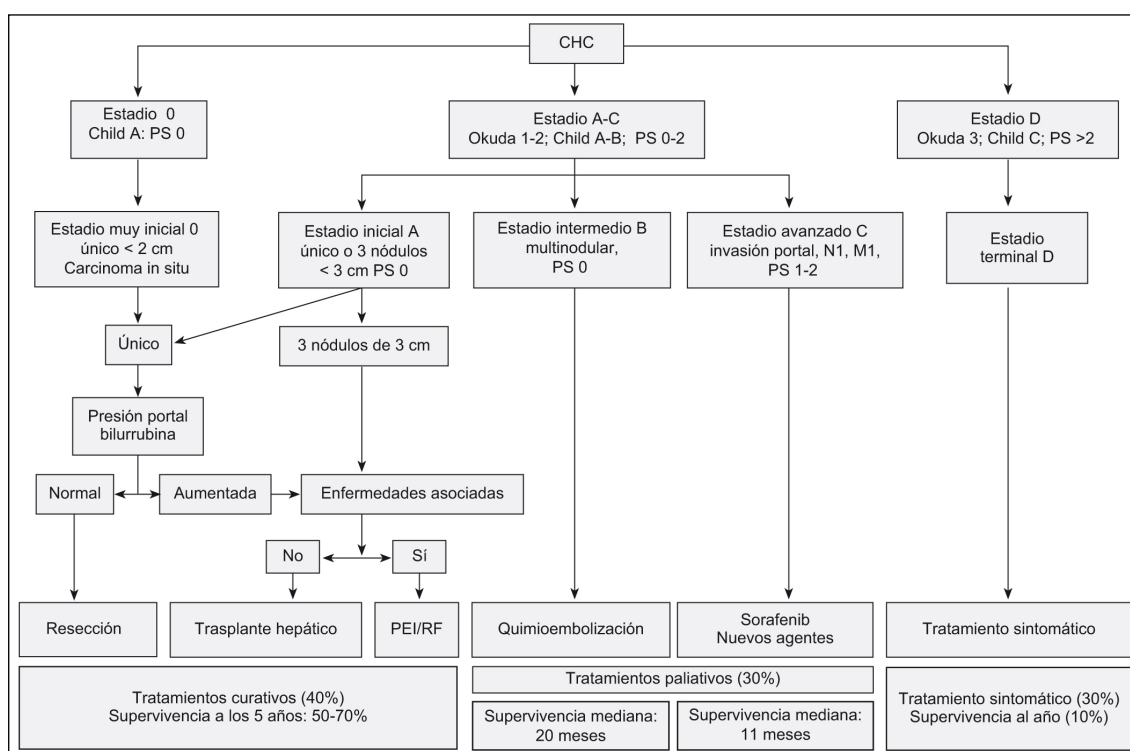
En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de las vías moleculares que determinan la aparición de CHC(152, 153), lo que ha permitido evaluar técnicas de biología molecular que podrían actuar como nuevas herramientas diagnósticas. Se han propuesto firmas diagnósticas basadas en la expresión genética así como tinciones inmunohistoquímicas que reflejarían esta diferente expresión a nivel proteico(154-156). Sin embargo, todos estos estudios se han realizado sobre tumores obtenidos tras resección quirúrgica o trasplante hepático. Dado que no se han evaluado en muestras adquiridas mediante biopsia percutánea, su utilidad en la práctica clínica real es desconocida.

## **Evaluación pronóstica y tratamiento del CHC**

Una vez que se obtiene el diagnóstico, es necesario realizar el estudio de extensión de la enfermedad y una valoración pronóstica. Con esto, es posible informar al sujeto y a los familiares sobre la expectativa de vida, elegir el tratamiento más adecuado y evaluar su respuesta(157). Este hecho es fundamental, dado que hace décadas el CHC se diagnosticaba en una fase avanzada, cuando el sujeto presentaba síntomas o cuando experimentaba un empeoramiento de la función hepática. En este estadio no era posible realizar ningún tratamiento y, en la mayoría de los casos, el diagnóstico de CHC se consideraba un episodio terminal en el contexto de la cirrosis hepática. En los últimos años, a causa de la aplicación de programas de detección precoz, cada vez se diagnostica el CHC en fases más tempranas, cuando aún es posible aplicar tratamientos eficaces. Esta consideración es fundamental debido a que el pronóstico de los tumores sólidos depende fundamentalmente del estadio tumoral. Sin embargo, dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática y que el grado de alteración de la función hepática determina las opciones terapéuticas y la supervivencia (independientemente de la presencia del CHC), es imprescindible considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral, para posteriormente poder realizar tratamiento en centros con experiencia adecuada. Por tanto, ante el diagnóstico o la sospecha de CHC se recomienda enviar al paciente a centros de referencia con equipos multidisciplinares de hepatólogos, radiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

Finalmente, la presencia de síntomas ha mostrado un gran valor pronóstico y, al igual que el grado de reserva funcional hepática, determina la aplicabilidad de los diferentes tratamientos disponibles. Por tanto, aquellos sistemas pronósticos que tienen en cuenta únicamente la extensión tumoral (como el sistema de estadificación por tumor, ganglios y metástasis)(158), la función hepática (como el sistema Child-Pugh(159) o el sistema MELD [Model for end stage liver disease](160)) o la presencia de síntomas (como la clasificación ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) performance status(161) o el

Karnofsky(162)) son inexactos y únicamente son útiles para detectar una enfermedad terminal. En la última década, han aparecido múltiples sistemas de estadificación que tienen en cuenta factores asociados a la extensión tumoral y a la función hepática(163-176). El único que vincula estadificación con tratamiento y que además se ha validado en Europa(177, 178), Estados Unidos(179) y Asia es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)(165) (figura 6). Este sistema incluye variables asociadas al estadio tumoral, la función hepática y la presencia de síntomas. Establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento. Además, hay que considerar que en el CHC, a diferencia de otras neoplasias prevalentes (como el cáncer de pulmón, mama, estómago, colon y recto), sólo una minoría de las opciones terapéuticas se ha evaluado correctamente(180).

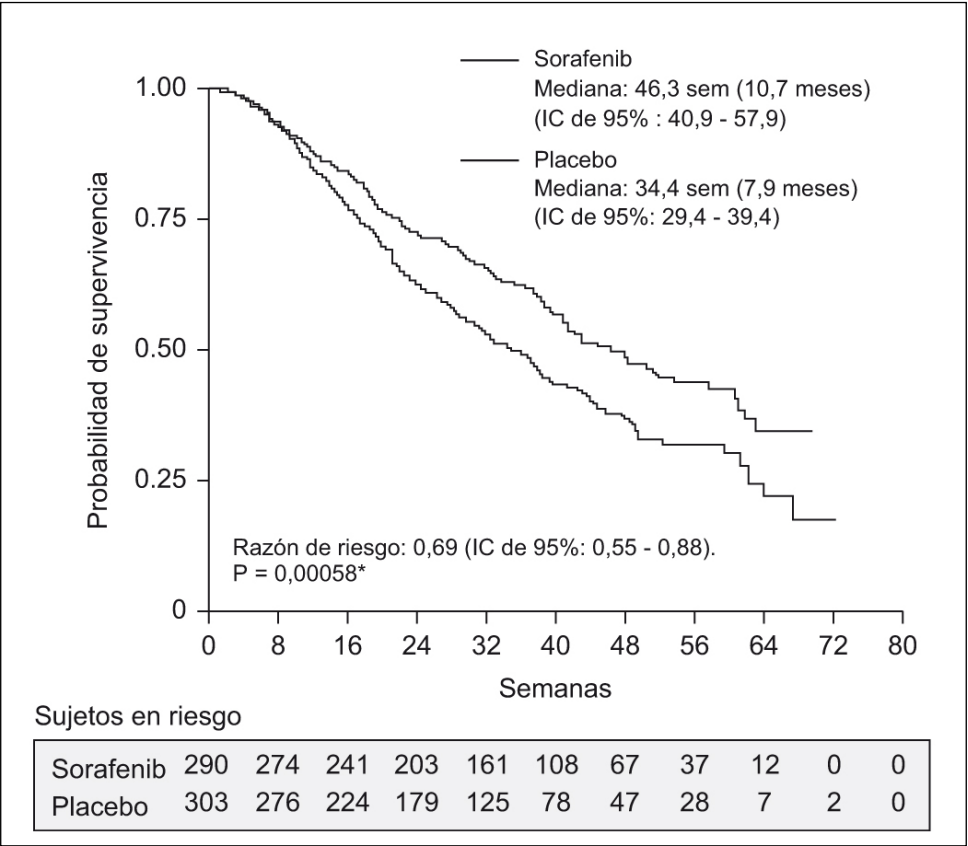


**Figura 6.** Algoritmo terapéutico del CHC.

El estadio inicial (estadio A) incluye a sujetos asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) con un CHC solitario o con un máximo de 3 nódulos de hasta 3 centímetros de diámetro máximo. Estos sujetos pueden tratarse con intención curativa mediante resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático, con una supervivencia esperada a los 5 años en el 50% al 75% de los casos. Un subgrupo con especial buen pronóstico son aquellos sujetos con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A) con un CHC muy inicial (estadio 0), totalmente asintomáticos y que presentan tumores únicos menores de 2 cm, sin invasión vascular ni diseminación. Este estadio muy inicial correspondería al concepto de carcinoma in situ(139). En estos casos, la cirugía o la ablación por radiofrecuencia ofrece una alta probabilidad de curación(118), con supervivencia a los 5 años superior al 80%. El estadio intermedio (estadio B) consiste en sujetos con tumores multinodulares que exceden los criterios anteriormente descritos, sin invasión vascular ni enfermedad extrahepática, con función hepática y estado general conservado. Si la función hepática corresponde al estadio A de Child-Pugh, los sujetos pueden beneficiarse de tratamiento mediante quimioembolización y su supervivencia mediana esperada es de 20 meses. Los sujetos con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular, invasión extrahepática o con afectación del estado general se catalogan como sujetos en estadio avanzado (estadio C). En este grupo, el único tratamiento que ha mostrado alargar la supervivencia es el sorafenib con una mediana de 11 meses(181)(figura 7). Actualmente, el beneficio obtenido en términos de supervivencia en el estudio SHARP ha convertido el Sorafenib en el tratamiento de elección del CHC avanzado(182). Por último, los sujetos que presentan afectación grave del estado general o función hepática muy afectada (Child-Pugh C) y que no son candidatos a trasplante hepático corresponden al estadio D o terminal. En ellos, la mediana de supervivencia es menor a 3 meses y únicamente se debe indicar tratamiento sintomático. Obviamente, si un sujeto en un estadio determinado no puede ser candidato a la opción terapéutica recomendada, debe plantearse la indicación del tratamiento de menor prioridad que corresponda a un estadio más avanzado.



Los avances recientes en el conocimiento de las vías moleculares que determinan la aparición y la progresión del CHC han permitido definir diferentes patrones de expresión genética con posible significación pronóstica(183-185). Aunque la información disponible en la actualidad es preliminar, en un futuro se podrán incorporar datos de expresión génica a los sistemas actuales de evaluación y se podrá basar la predicción de supervivencia así como la indicación de tratamiento en el perfil molecular del sujeto(180, 186).



**Figura 7.** Curva de supervivencia de los sujetos aleatorizados a sorafenib o a placebo.

## RESECCIÓN QUIRÚRGICA

La resección quirúrgica es la primera opción terapéutica en aquellos tumores que aparecen sobre hígados no cirróticos, en los que se pueden realizar resecciones amplias con un riesgo bajo de complicaciones(187, 188). Sin embargo, en España, la mayoría de los CHC (más del 90%) aparecen sobre una enfermedad hepática crónica, habitualmente en fase cirrótica. Es este contexto, no es posible realizar resecciones amplias debido al riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria, lo que limita la aplicabilidad de esta opción terapéutica. En sujetos con cirrosis hepática descompensada, la resección quirúrgica está formalmente contraindicada y es necesario evaluar la posibilidad de un trasplante hepático. En aquellos sujetos con cirrosis compensada es fundamental una correcta selección de los potenciales candidatos a resección quirúrgica, con análisis del grado de reserva funcional(189). Los mejores candidatos son aquellos con tumores únicos, que presentan una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal (recuento de plaquetas superior a  $100 \times 10^9/l$ , gradiente de presión venosa hepática inferior a 10 mmHg y ausencia de varices esofágicas o de esplenomegalia)(190, 191). Si no se cumplen estas condiciones, el riesgo de la cirugía aumenta y el pronóstico a medio plazo se deteriora. Así, en tumores multifocales o en presencia de hipertensión portal, se puede efectuar la resección y la morbimortalidad puede ser aceptable. No obstante, la supervivencia de los 5 años será del 50% o menor(191) y, por tanto, los sujetos deben considerarse para trasplante hepático si cumplen los criterios de selección. Debe remarcarse que estos criterios desarrollados en Europa para recomendar el tratamiento quirúrgico se han validado también en Asia(191). Si la cirugía no es posible, debe considerarse la ablación percutánea que posee una gran eficacia terapéutica, y numerosos estudios ha demostrado que la supervivencia puede ser muy similar a la obtenida mediante resección si se consigue una respuesta completa al tratamiento(192).

A pesar de los avances en la capacidad diagnóstica, sigue habiendo una infravaloración de la extensión tumoral(140). Por esto, si el paciente llega a ser intervenido quirúrgicamente, es imprescindible disponer de ecografía

intraoperatoria con el objeto de detectar nódulos entre 0,5 y 1 cm, y optimizar la eficacia de la resección quirúrgica. Desde un punto de vista oncológico se debe intentar efectuar resecciones anatómicas con un margen de 1 cm. En estos sujetos rigurosamente seleccionados, la mortalidad perioperatoria debe ser inferior al 3% y la supervivencia a los 5 años debe ser superior al 50%(189).

## **Recidiva del CHC**

La causa de la muerte de los pacientes sometidos a resección hepática con intención curativa del CHC es la recidiva. Según varios estudios de la literatura, las tasas de recidiva global tras resección del CHC varían desde un 50-60% a los 3 años y del 50-70% a los 5 años.

Los factores de riesgo de la recidiva postoperatoria tras la resección del CHC han sido extensivamente estudiada. Se pueden categorizar en factores del tumor, del huésped y factores de la cirugía.

### **Factores del tumor**

Los efectos pronósticos de los factores convencionales del riesgo de recidiva se han estudiados ampliamente. Actualmente se pueden dividir en factores patológicos y factores biológicos, fruto de la investigación en biología molecular.

### **FACTORES PATOLÓGICOS**

El CHC se caracteriza por la invasión microvascular. Su presencia es el factor de riesgo más publicado tras la resección de un CHC(193-210)(tabla 1). En varios estudios fue el factor más importante para la recidiva(193, 195, 198, 204). Otros autores también publican que la invasión venosa portal es un importante factor de riesgo en la recidiva inmediata del CHC tras la resección hepática(211, 212). Un mecanismo importante para la recidiva intrahepática, aceptado ampliamente, es la metástasis intrahepática a través del sistema venoso portal(213).

Los nódulos satélite alrededor del tumor principal son considerados como metástasis intrahepáticas, y la presencia de estos es considerada como otro indicador de invasión tumoral (tabla 2). El aumento en la incidencia de la recidiva postoperatoria asociada a los nódulos satélites está bien documentada(193, 194, 196-198, 200, 206, 212, 214-216). Otros autores han publicado un aumento del riesgo de recidiva asociado a tumores múltiples(201, 207, 209, 210). Esta multiplicidad de tumores podría estar causada por

metástasis intrahepáticas o bien por la aparición multicéntrica, las cuales podrían contribuir a la recidiva en el hígado remanente.

**Tabla 1.** Invasión vascular como factor de riesgo de recidiva en el análisis multivariante.

<b>Autor (año)</b>	<b>nº pacientes</b>	<b>valor de p</b>
Chun (2011)	124	< 0,001
Zhou (2010)	158	0,001
Kim (2009)	240	0,009
Wu (2009)	193	0,001
Zou (2008)	303	< 0,001
Shah (2007)	193	0,01
Kim (2006)	269	< 0,01
Shah (2006)	56	0,003
Imamura (2003)	249	< 0,0001

**Tabla 2.** Satelitosis como factor de riesgo de recidiva en el análisis multivariante.

<b>Autor (año)</b>	<b>nº pacientes</b>	<b>valor de p</b>
Shinkawa (2010)	77	0,016
Rosaka (2009)	175	0,001
Wu (2009)	193	0,014
Imamura (2003)	249	0,05
Regimbeau (2004)	269	< 0,01
Adachi (2002)	193	< 0,005
Ercolani (2002)	224	< 0,01
Kubo (2000)	223	< 0,00001

Varios estudios han mostrado que los tumores de gran tamaño (tabla 3), especialmente los mayores de 5 cm, presentan un riesgo elevado de recidiva(193, 194, 198-200, 202, 203, 208-210, 215-222). La influencia de tamaño tumoral es atribuible al aumento de la capacidad de invasión relacionada con un tumor más grande, demostrado por una elevada incidencia de metástasis intrahepática e invasión venosa portal con tumores mayores de 5 cm(223, 224).

Aunque algunos estudios no han encontrado una asociación entre el tamaño tumoral y la recidiva del CHC(196, 201, 204-207, 214), la evidencia global sugiere que un tamaño tumoral grande es un factor importante de recidiva tras la resección quirúrgica del CHC.

**Tabla 3.** Tamaño del tumor como factor de riesgo de recidiva en el análisis multivariante.

<b>Autor (año)</b>	<b>nº pacientes</b>	<b>tamaño (cm)</b>	<b>valor de p</b>
Lai (2011)	124	> 5	< 0,01
Soong (2011)	158	> 5	0,028
Zou (2008)	303	> 6,5	< 0,001
Kim (2006)	269	> 6,5	0,03
Huo (2004)	303	> 3	0,041
Regimbeau (2004)	269	> 5	< 0,02
Adachi (2002)	193	> 3'1	< 0,001

La Unión para el Control del Cáncer Internacional (Union for International Control Cancer - UICC) establece un sistema de estadiaje tumoral basado en tumor-nódulo-metástasis (TNM). En el caso del CHC en la T se incorpora el tamaño tumoral, el número de nódulos y la invasión vascular. Posiblemente, puede ser útil para estratificar a los pacientes según el riesgo de recidiva. Sin embargo, ha sido poco tenida en cuenta en los estudios. Existen publicaciones en los años 90(225-227), que han demostrado que el TNM ofrece una clasificación de pronóstico preciso de la supervivencia a largo plazo después

de la resección del CHC. En la siguiente década encontramos otros 3 estudios que muestran a la clasificación TMN como factor de riesgo(213, 216, 220) y otros que no(196, 212).

Los efectos de otras características del tumor como la encapsulación y la diferenciación histológica como factores de riesgo son menos concluyentes. Se ha encontrado que los tumores bien encapsulados eran menos propensos a la recidiva que los difusos. En general, los tumores encapsulados desplazan a la vascularización normal en vez de invadir los vasos principales. Por tanto, los tumores sin cápsula tendrían más probabilidad de asociarse a una invasión vascular microscópica(196, 212, 228). No obstante, hay autores que han publicado una asociación entre la formación de la cápsula y un alto índice de recidiva(229, 230).

El pronóstico vinculado al grado histológico del CHC sobre el riesgo de recidiva del CHC también ha sido debatido. Existen varios estudios que asocian a los tumores pobremente diferenciados con el riesgo aumentado de CHC(195, 198, 200, 202, 209, 231). Sin embargo, la diferenciación tumoral no tuvo impacto en el riesgo de recidiva en otros muchos estudios(197, 199, 202-204, 214, 217, 219, 222).

## **FACTORES BIOLÓGICOS**

Una carga viral elevada del VHB se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar CHC(232-235). Por este motivo, la terapia antiviral en pacientes crónicos de hepatitis B con enfermedad hepática avanzada reduce el riesgo de CHC(236). Los pacientes con cargas virales más altas también tienen más actividad inflamatoria hepática. Por lo tanto, podría ser razonable tratar pacientes con CHC con terapia antiviral, tanto antes como después de la intervención(197). Los pacientes con infección crónica por VHB y genotipo C tienden a tener un riesgo más elevado de desarrollar CHC que los infectados por genotipo B(237, 238). También se ha publicado que la terapia con IFN después de la resección podría disminuir la recidiva tardía relacionada con el VHC en pacientes con CHC(239).

Los valores de PCR (proteína C reactiva) mayores de 1 mg/dl se han relacionado con un riesgo de recidiva elevado y mal pronóstico tras resección(193, 240). Además, se ha asociado al CHC de tipo difuso(241). Es probable que estos altos niveles de PCR reflejen la agresividad del tumor primario o la diseminación sistémica de las células tumorales.

La AFP elevada también se ha mostrado como un factor independiente de recidiva en varios estudios(195, 198, 199, 203, 206, 208, 209, 218, 242, 243). Se ha publicado que un aumento de AFP de 15 ng/ml por mes mientras se está en lista de espera de trasplante hepático es el factor pronóstico más desfavorable sobre el intervalo libre de enfermedad(244). Por lo tanto, el trasplante hepático podría ser considerado como primera opción cuando la AFP sea mayor de 15 ng/dl. Sin embargo, los pacientes que presentan tumores mayores de 5 cm y AFP > 1000 ng/ml tienen un 82% de incidencia de invasión vascular. El mismo estudio que afirma lo anterior también afirma que el tamaño tumoral y los niveles elevados de AFP, sólo o en combinación, son útiles para predecir la presencia de invasión vascular antes de la cirugía(245).

Otro marcador tumoral de CHC como la desgamma-carboxi-protrombina (DCP) o proteína inducida por la ausencia/presencia de vit K (PIVKA-II) también puede ser un factor de riesgo de recidiva cuando se encuentra elevado(194, 198). Éste ha resultado ser un indicador de invasión portal(246, 247), incluso cuando las pruebas de imagen no la han detectado(248).



## **Factores del huésped**

Es común encontrar en la mayoría de los estudios que la edad y el sexo de los pacientes no son factores independientes en el riesgo de recidiva. En los últimos 10 años existe un estudio donde la edad mayor de 65 años es un factor de riesgo independiente(210) y otro donde lo es la edad menor de 65 años(219). Con respecto al sexo, el ratio de prevalencia del CHC entre hombre/mujer va de 2:1 a 4:1(249). Una revisión exhaustiva de la literatura reveló deficiencias asociadas en el receptor de estrógenos y andrógenos que jugarían un papel importante en el hígado normal y en el CHC(250).

El grado de inflamación en el hígado no tumoral también está relacionado con el aumento de la recidiva(197, 205, 206, 217). La inflamación hepática crónica tiene propiedades hepatocarcinogénicas y puede causar segundos tumores primarios a partir de los 2 años(205, 206). Un análisis de hígados no tumorales extraídos durante hepatectomías por CHC mostró una asociación entre varios genes asociados a inflamación con un aumento del riesgo de recidiva tardío(186). Sin embargo, las características histológicas del hígado en ese estudio no mostraron asociación con el riesgo de recidiva.

Varios estudios publican que valores elevados de AST (aspartato aminotransferasa) están relacionados con el aumento de riesgo de CHC(201, 205, 207, 210, 217, 218) y uno el aumento de ALT (alanina aminotransferasa) (200). Esto puede confirmar que el estado inflamatorio subyacente del hígado tiene un mayor efecto sobre la recidiva del CHC. También se ha publicado que el aumento de ALT se asocia a un riesgo significativamente mayor de ascitis e insuficiencia hepática(251).

## **Factores de la cirugía**

La extensión de la resección, el margen quirúrgico y la transfusión perioperatoria, son los 3 factores quirúrgicos que más se han estudiado. Con respecto a la extensión de la resección, se ha comparado la resección anatómica con la no anatómica de tumor con resultados dispares. Esta comparación entre diferentes abordajes del tumor se ha postulado debido a que la metástasis intrahepática puede ocurrir durante la cirugía a través del sistema venoso portal, y la resección del tumor junto con todo el sistema portal que lo rodea sería más oncológico que sólo resecar el tumor con márgenes de seguridad. Desde que Makuuchi et al(252) desarrollaron la técnica de resección hepática guiada por ecografía, varios estudios han intentado evaluar el efecto de la resección anatómica con la supervivencia global y/o el intervalo libre de enfermedad(253-257). Aunque estos estudios han concluido que la resección anatómica tiene menos recidiva, otros estudios publican resultados contradictorios(195, 196, 201, 214).

El margen de resección quirúrgico debe de ser amplio para garantizar una limpieza histológica, según los principios generales de las resecciones oncológicas. Este hecho aplicado al CHC se mantiene en controversia debido a varios estudios. Un margen macroscópico de 1 cm o más se ha visto que está asociado a una reducción de la recidiva postquirúrgica y una mejor supervivencia a largo plazo en varios estudios, y por lo tanto es frecuente que la resección quirúrgica “curativa” se defina como la que tiene un margen mayor de 1 cm(196, 197, 204, 208, 214, 216, 254, 258). Sin embargo, existen otros estudios donde no existe correlación entre el margen de resección ni con resultados a largo plazo(194, 195, 198, 217, 259). Estos resultados aparentemente contradictorios han dado lugar a discrepancias en la definición de la resección curativa del CHC entre los cirujanos hepáticos. Para los pacientes con cirrosis, el equilibrio entre la posibilidad de curación quirúrgica y la preservación de la función del hígado remanente es de gran importancia. En pacientes con tumores centrohepáticos, que están cerca de los vasos intrahepáticos principales, las resecciones son difíciles de realizar con márgenes quirúrgicos adecuados.

Se dispone de pocos estudios que hayan investigado el efecto de la pérdida sanguínea y la transfusión perioperatoria en el riesgo de recidiva tras la resección del CHC, pero ambos han mostrado una correlación con el aumento de la recidiva(196, 221). En general, este efecto negativo de la transfusión sanguínea puede ser atribuible a la inducción de una inmunosupresión no específica, como es el incremento de la actividad de los linfocitos T supresores, descenso de la función de las células natural killer, descenso de la acción fagocitaria de los macrófagos y monocitos, y los niveles elevados de las prostaglandinas inmunosupresoras E2(260, 261). Las indicaciones de transfusión de sangre están determinadas por varios factores, como la pérdida de sangre durante la cirugía, la extensión del procedimiento y la pericia del cirujano. Para mejorar el pronóstico de los pacientes con CHC resecable, vale la pena intentar reducir las pérdidas de sangre y evitar las transfusiones cuando sea posible.

## **Hipótesis**

En la actualidad en nuestro medio, la resección quirúrgica del CHC se considera la primera opción terapéutica en los pacientes no cirróticos o en pacientes con cirrosis compensada con buen grado de reserva funcional hepática. Sin embargo, en varias series se describe unas tasas de recidiva del 70-100% a los 5 años.

Los factores de riesgo de la recidiva postoperatoria tras la resección del CHC han sido objeto de varios trabajos en la literatura. Dichos factores han sido categorizados en parámetros del tumor, del huésped y dependientes de la cirugía.

La identificación de factores de riesgo de la recidiva del CHC en nuestro medio, ¿podría seleccionar a los candidatos a recibir un tratamiento neoadyuvante más agresivo y/o un seguimiento más exhaustivo tras la cirugía por hepatocarcinoma?

Una vez identificados dichos pacientes ¿se les deberían incluir de forma precoz en un programa de trasplante hepático?

## **Objetivo del trabajo**

1. Analizar de forma prospectiva nuestra serie de pacientes diagnosticados e intervenidos por CHC.
2. Determinar la tasa de recidiva de los pacientes intervenidos de CHC con intención curativa.
3. Analizar posibles factores de riesgo de recidiva, agrupadas según parámetros dependientes del tumor, del paciente o de la cirugía.
4. Determinar los factores de riesgo de recidiva tras la cirugía del CHC con intención curativa en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital de Son Espases, sin programa de trasplante hepático propio.

## **Pacientes y método**

### **Población**

La población analizada ha sido de 36 pacientes, que fueron intervenidos quirúrgicamente de forma consecutiva en la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática en el Hospital Universitario Son Dureta, desde Julio de 2002 hasta Junio de 2007. Se utilizó la misma estrategia quirúrgica en todos los pacientes, y un mismo equipo de cirujanos. Los datos han sido recogidos de forma prospectiva.

La resección anatómica del segmento de Couinaud en el que asentaba el CHC fue el procedimiento preferido, si la localización de los tumores lo permitía. La resección curativa fue definida como la exéresis de todos los tumores visibles con un margen libre. La decisión quirúrgica fue tomada por un comité multidisciplinar, del que fueron partícipes radiólogos, oncólogos, hepatólogos, patólogos y cirujanos. Para llegar al diagnóstico de CHC se siguió el esquema publicado por Bruix et al(145)(figura 4). Los nódulos radiológicamente compatibles no fueron sometidos a biopsia, mientras que cuando existieron dudas a pesar de pruebas radiológicas se procedió a ella. El esquema terapéutico seguido es el propuesto por Llovet et al(119) con el esquema de estadificación del BCLC (figura 5).

Todos los pacientes estaban en un funcionalismo hepático Child A. A todos los pacientes se les realizó una hemodinámica hepática por vía transyugular para la valorar la presencia de hipertensión portal. Ningún paciente superaba la presión de 10 mmHg y no presentaba la bilirrubina elevada. En ningún paciente, se realizó tratamiento preventivo a la recidiva como la quimioembolización transarterial (TACE). El test de retención de verde de indocianina no se realiza en nuestro hospital.

## **Técnica quirúrgica**

La incisión realizada dependió de la localización del tumor y las características del paciente. Preferiblemente se utilizó una incisión en J. Esta incisión se inicia desde el xifoides y discurre longitudinalmente hasta ombligo donde cambia de dirección haciéndose transversal, equidistante al reborde costal derecho y cresta ilíaca derecha. Esta incisión permite una exposición muy buena, sobretodo cuando se quieren abordar los segmentos posteriores. Cuando el paciente presentó un fenotipo leptosómico se optó por una incisión subcostal bilateral, dado que la distancia entre el ombligo y el final de la pared abdominal es muy corta, y la incisión en J no permite abrir adecuadamente el abdomen. A todos los pacientes se les practicó una ecografía intraoperatoria, realizada por cirujanos, para confirmar las lesiones ya conocidas y valorar posibles lesiones no vistas por las pruebas radiológicas diagnósticas, o valorar lesiones dudosas. La presión venosa central durante la intervención se intentó mantener por debajo de 5 mmHg para minimizar pérdidas sanguíneas. La transección del parénquima hepático se realizó con un cavitron ultrasónico (CUSA) y la hemostasia del parénquima con un bisturí irrigado monopolar. Si las condiciones del paciente y de la lesión lo permitían, no se realizó ninguna maniobra de oclusión pedicular. Al final de la intervención se colocó en el lecho hepático entre 1 y 3 esponjas hemostáticas. En todas las intervenciones se dejaron 2 drenajes de silicona acanalados de 24Fr, uno a nivel subfrénico derecho y otro a nivel subhepático pasando por el espacio de Morrison. Todos los pacientes pasaron por la Unidad de Reanimación como mínimo 24 horas antes de llegar a la planta de hospitalización de Cirugía. Durante todo el postoperatorio, incluida la estancia en la Unidad de Reanimación, se ha llevado un control estricto de la excreción de sodio y potasio en orina para minimizar las descompensaciones ascíticas.

## **Seguimiento**

Tras el alta se realizó un seguimiento en consultas externas por parte del equipo de Cirugía y de Hepatología. Se solicitó una AFP cada 3 meses junto con una ecografía abdominal. Si la AFP y la ecografía eran normales se prosiguió con normalidad hasta el siguiente control. Si la AFP se elevó en un control y la ecografía fue normal se solicitó una tomografía computerizada trifásica para valorar el hígado. Si esta prueba no fue concluyente se solicitó una resonancia magnética hepática. En última instancia se solicitó biopsia de la lesiones dudosas. Si la ecografía abdominal mostraba una lesión compatible con CHC también se realizó una tomografía computerizada trifásica para diagnóstico y valorar el mejor tratamiento de la recidiva. Los pacientes que presentaron una recidiva fueron tratados quirúrgicamente si fue posible. Se pudieron rescatar mediante cirugía 2 pacientes, que posteriormente recurrieron con enfermedad multicéntrica. El resto de recidivas fueron tratadas mediante TACE, radiofrecuencia, o combinación de ambas. Todos los pacientes han sido seguidos como mínimo durante 30 meses.

## **Variables analizadas**

Las variables a estudio se han agrupado como parámetros del tumor, del huésped y de la cirugía.

Los factores relacionados con el tumor fueron la invasión microvascular, la satelitosis, el tamaño del tumor en su diámetro máximo, la encapsulación, el número de nódulos, la histología (según la clasificación de Edmondson-Steiner en pobremente diferenciado, moderadamente diferenciado y bien diferenciado) y la AFP (mayor o menor de 32 ng/ml(206)).

Los factores relacionados con el huésped fueron: el sexo, la edad, el tipo de hepatopatía (VHB, VHC, VHB+VHC, no VHB no VHC), el grado de hepatitis (según la clasificación de Desmet en mínima, leve, moderada y severa) y el grado de fibrosis (según la clasificación de Desmet en (no, leve, modera, severa y cirrosis). Los factores relacionados con la cirugía fueron: transfusión perioperatoria (abarcó desde el periodo intraoperatorio hasta los 30 días tras la cirugía) y el margen quirúrgico (>0 mm vs. <0 mm).



## **Análisis estadístico**

Los factores fueron evaluados, por su significado pronóstico, mediante análisis univariante y multivariante. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado para variables nominales y la t de Student para variables continuas. Dado que la serie es pequeña, se ha realizado un análisis multivariado mediante la prueba de regresión múltiple de Cox, con las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariado y aquellas que habían obtenido una significación estadística en la literatura médica (invasión vascular, satelitosis y presencia de cápsula en el tumor) con el objeto de identificar los factores predictivos independientes de la recidiva tumoral. El análisis del tiempo de recidiva fue analizado mediante la prueba de Kaplan-Meier. Se consideró significado estadístico cuando el valor de  $p$  fue  $< 0.05$ .

Todos los datos fueron analizados mediante el programa de análisis SPSS versión 17.

## Resultados

### Pacientes y procedimientos

Desde Julio de 2002 hasta Junio de 2007, 36 pacientes se intervinieron diagnosticados de CHC con intención curativa. Tres (8%) fueron excluidos del análisis debido a muerte perioperatoria. Uno por insuficiencia hepática postoperatoria, otro por trombosis portal masiva que provocó una insuficiencia hepática, y otro por sepsis fulminante por *Aeromonas hydrofila*. Las características de la población vienen reflejadas en las tablas 4, 5 y 6.

**Tabla 4.** Factores tumorales de los 33 pacientes con CHC sometidos a resección hepática curativa.

Factores	n (%)
<b>Invasión vascular</b>	
si	11 (33,3)
no	22 (66,7)
<b>Satelitosis</b>	
si	9 (27,3)
no	24 (72,7)
<b>Tamaño medio (cm)</b>	
media	2,83
rango	1-18
<b>Cápsula</b>	
si	7 (21,2)
no	26 (78,8)
<b>Histología</b>	
pobremente diferenciado	3 (9,1)
moderadamente diferenciado	17 (51,5)
bien diferenciado	13 (39,4)
<b>AFP</b>	
< 32 ng/ml	25 (75,8)
> 32 ng/ml	8 (24,2)
<b>Nódulos</b>	
1	27 (81,8)
2	4 (12,1)
+2	2 (6,1)

**Tabla 5.** Factores del huésped de los 33 pacientes con CHC sometidos a resección hepática curativa.

<b>Factores</b>	<b>n (%)</b>
<b>Hepatopatía</b>	
VHB	4 (12,1)
VHC	24 (72,8)
VHB + VHC	1 (3)
no VHB no VHC	4 (12,1)
<b>Sexo</b>	
varón	28 (84,8)
mujer	5 (15,2)
<b>Edad (años)</b>	
mediana	66
rango	45–79
<b>Grado de Hepatitis</b>	
mínima	1 (3)
leve	2 (6,1)
moderada	28 (84,8)
severa	2 (6,1)
<b>Grado de Fibrosis</b>	
moderada	6 (18,2)
severa	16 (48,5)
cirrosis	11 (33,3)

**Tabla 6.** Factores de la cirugía de los 33 pacientes con CHC sometidos a resección hepática curativa.

<b>Factores</b>	<b>n (%)</b>
<b>Transfusión perioperatoria</b>	
no	27 (81,8)
si	6 (18,2)
<b>Margen quirúrgico</b>	
< 0 mm	1 (3)
> 0 mm	32 (97)

## ESTUDIO DE LOS FACTORES PREDICTIVOS RELACIONADOS CON LA RECIDIVA GLOBAL

Tras un tiempo de seguimiento medio de 65 meses, 22 de los 33 pacientes incluidos (67%) desarrollaron una recidiva.

En el análisis univariante no se objetivó ninguna variable con significación estadística relacionada con la recidiva. Los resultados del análisis de los factores tumorales (tabla 7) mostraron que el tamaño medio del tumor inicial del grupo de recidiva global fue mayor que el de no recidiva (3'93 vs 2'93), sin evidenciar diferencias significativas. La presencia de cápsula del tumor se mostró como factor predictivo con tendencia a la recidiva en el análisis univariante, sin alcanzar significación estadística ( $p=0'07$ ). Con respecto a los factores del huésped (tabla 8), 20 (90%) fueron hombres y 2 (10%) fueron mujeres, con una mediana de edad en el momento de la intervención de 66 años. Los factores relacionados con la cirugía (tabla 9) tampoco mostraron significación estadística.

**Tabla 7.** Análisis de los factores tumorales relacionados con la recidiva global.

Factores	Recidiva (n=22)	No recidiva (n=11)	valor p (global)
<b>Invasión vascular n (%)</b>			0,26
si	9 (82)	2 (18)	
no	13 (59)	9 (41)	
<b>Satelitosis n (%)</b>			0,21
si	8 (89)	1 (11)	
no	14 (58)	10 (42)	
<b>Tamaño medio (cm)</b>	3'93	2'93	1,32
rango	2-18	1-5	
<b>Cápsula n (%)</b>			0,07
si	7 (100)	0 (0)	
no	15 (58)	11 (42)	
<b>Histología n (%)</b>			0,65
pobremente diferenciado	3 (100)	0 (0)	
moderadamente diferenciado	11 (65)	6 (35)	
bien diferenciado	8 (61)	5 (39)	
<b>AFP n (%)</b>			0,77
< 32 ng/ml	17 (68)	8 (32)	
> 32 ng/ml	5 (62)	3 (38)	
<b>Nódulos n (%)</b>			0,81
1	17 (63)	10 (37)	
2	3 (75)	1 (25)	
+2	2 (100)	0 (0)	

**Tabla 8.** Análisis de los factores del huésped relacionados con la recidiva global.

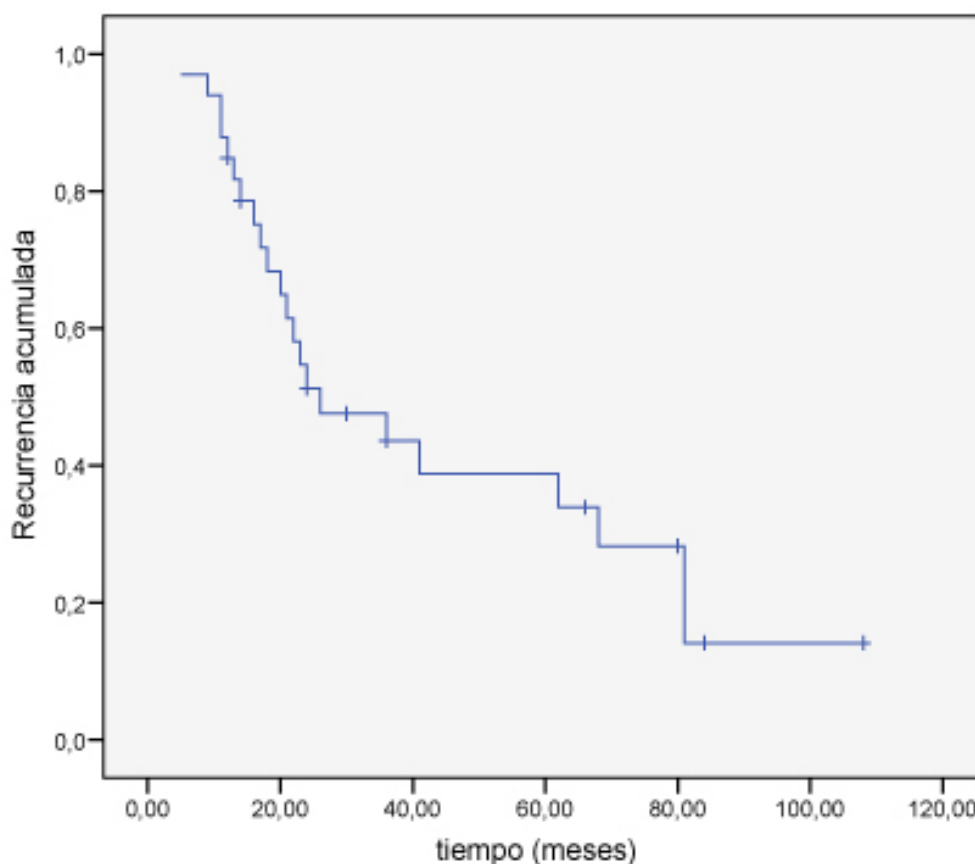
<b>Factores</b>	<b>Recidiva (n=22)</b>	<b>No recidiva (n=11)</b>	<b>valor p (global)</b>
<b>Hepatopatía n (%)</b>			0,45
VHB	2 (50)	2 (50)	
VHC	17 (71)	7 (29)	
VHB + VHC	0 (0)	1 (100)	
no VHB no VHC	3 (75)	1 (25)	
<b>Sexo n (%)</b>			0,30
varón	20 (71)	8 (29)	
mujer	2 (40)	3 (60)	
<b>Edad (mediana)</b>	66	66	0,86
rango	45–78	51–79	
<b>Grado de Hepatitis n (%)</b>			0,86
mínima	1 (100)	0 (0)	
leve	2 (100)	0 (0)	
moderada	18 (64)	10 (36)	
severa	1 (50)	1 (50)	
<b>Grado de Fibrosis n (%)</b>			0,63
moderada	4 (67)	2 (33)	
severa	12 (75)	4 (25)	
cirrosis	6 (55)	5 (45)	

**Tabla 9.** Análisis de los factores de la cirugía relacionados con la recidiva global.

<b>Factores de la cirugía</b>	<b>Recidiva (n=22)</b>	<b>No recidiva (n=11)</b>	<b>valor p (global)</b>
<b>Transfusión perioperatoria n (%)</b>			0,36
no	19 (70)	8 (3)	
si	3 (50)	3 (50)	
<b>Margen quirúrgico n (%)</b>			0,47
< 0 mm	1 (100)	0 (0)	
> 0 mm	21 (66)	11 (34)	

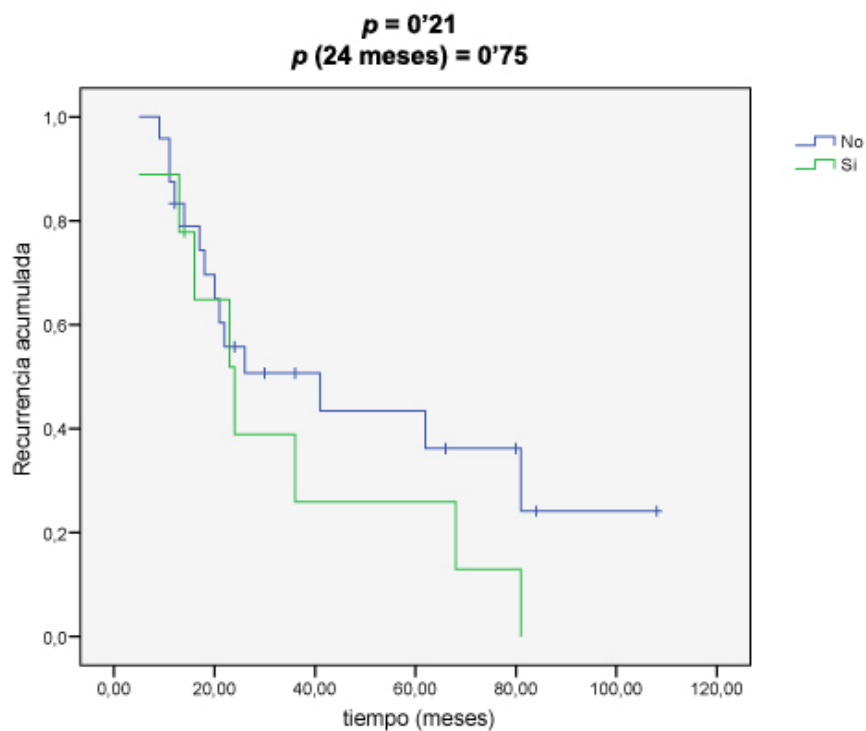
## ESTUDIO DE LOS FACTORES PREDICTIVOS RELACIONADOS CON LA RECIDIVA PRECOZ

En la figura 8 queda reflejada la recidiva acumulada de esta serie. Dado que en esta gráfica se observa un punto de inflexión a los 2 años, dividimos la aparición de recidiva en dos periodos postoperatorios (antes y después de 2 años).

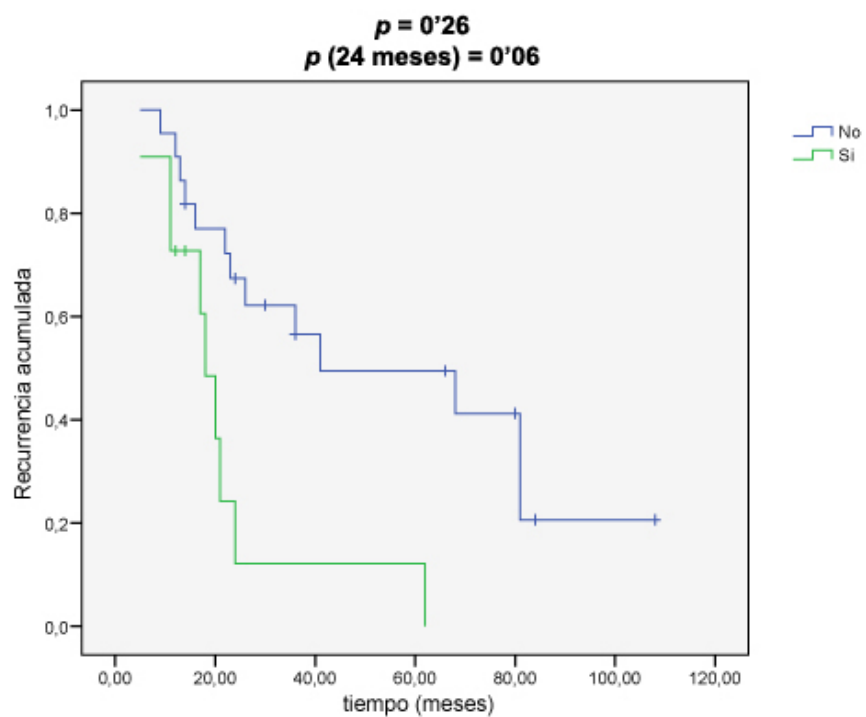


**Figura 8.** Gráfica de recidiva global acumulada por meses.

Tras esta división, 15 pacientes (68%) desarrollaron la recidiva dentro de los 2 primeros años (precoz) tras cirugía. Dos factores de recidiva más comunes en la literatura, como la satelitosis (figura 9) y la invasión vascular (figura 10) también presentaban la mayoría de las recidivas dentro de los 24 meses posteriores a la cirugía.



**Figura 9.** Recurrencia acumulada en relación con la presencia o no de satelitosis.



**Figura 10.** Recurrencia acumulada en relación con la presencia o no de invasión vascular.

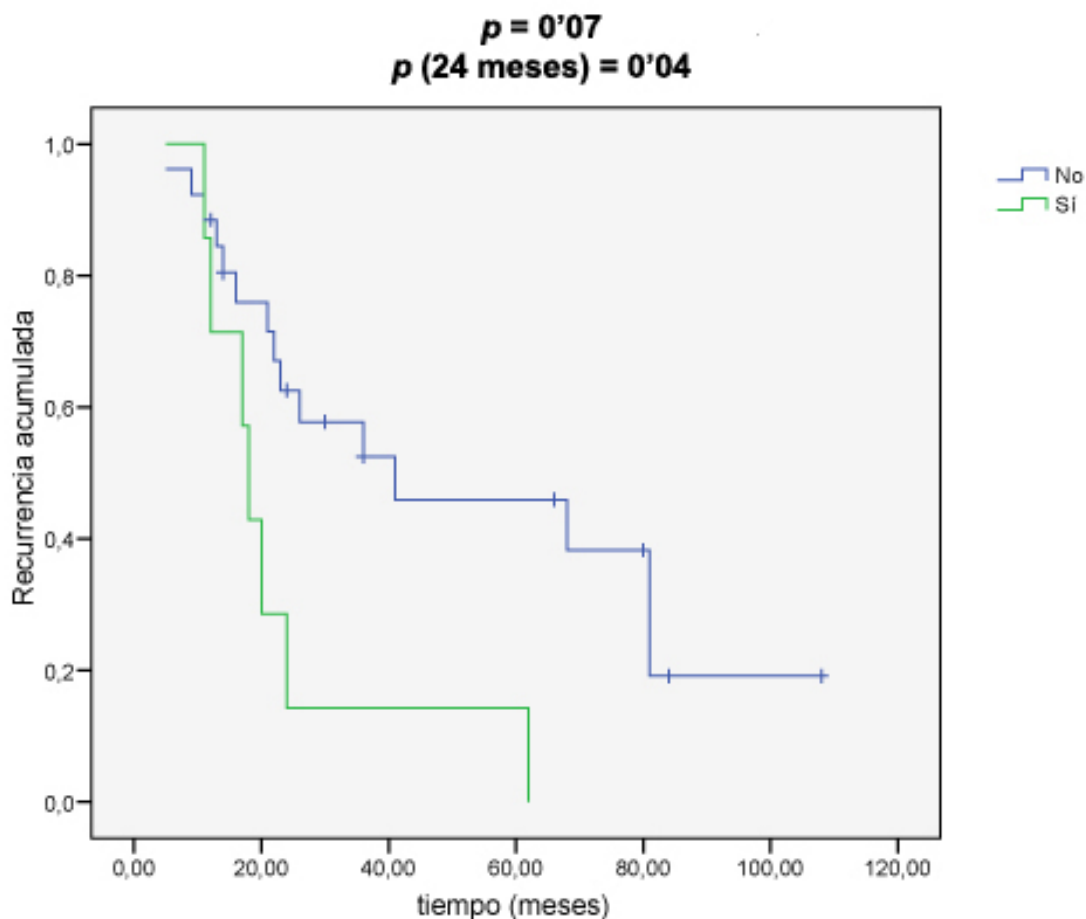
Debido a ello, se volvieron a analizar los datos pero sólo si la recidiva se producía dentro esos 24 meses. Tras el nuevo análisis univariante se encontró una variable asociada a un riesgo elevado de recidiva tras resección hepática con respecto a los factores tumorales (tabla 10). Este factor fue la presencia de cápsula (86% vs 35%,  $p=0,04$ ).

**Tabla 10.** Análisis de los factores tumorales relacionados con la recidiva precoz.

Factores tumorales	Recidiva < 2 años (n=15)	Resto (n=18)	valor p (24 meses)
<b>Invasión vascular n (%)</b>			0,06
si	8 (73)	3 (27)	
no	7 (32)	15 (68)	
<b>Satelitosis n (%)</b>			0,75
si	5 (56)	4 (44)	
no	10 (42)	14 (58)	
<b>Tamaño medio (cm)</b>	4,23	3,07	0,24
rango	2-18	1-6,5	
<b>Cápsula n (%)</b>			0,04
si	6 (86)	1 (14)	
no	9 (35)	17 (65)	
<b>Histología n (%)</b>			0,86
pobremente diferenciado	2 (67)	1 (34)	
moderadamente diferenciado	7 (41)	10 (59)	
bien diferenciado	6 (46)	7 (54)	
<b>AFP n (%)</b>			0,92
< 32 ng/ml	11 (44)	14 (56)	
> 32 ng/ml	4 (50)	4 (50)	
<b>Nódulos n (%)</b>			0,21
1	12 (44)	15 (56)	
2	1 (25)	3 (75)	
+2	2 (100)	0 (0)	



La recidiva acumulada de los tumores que presentaban cápsula también presentaba un punto de inflexión a los 24 meses (figura 11).



**Figura 11.** Recurrencia acumulada en relación con la presencia o no de cápsula.

Otro factor con relevancia fue la presencia de invasión vascular, pero su asociación no fue estadísticamente significativa (73% vs 32%,  $p=0'06$ ). Al analizar estos factores entre sí, se vio que estaban íntimamente relacionados, dado que de los pacientes que presentaban cápsula todos menos uno presentaban invasión vascular. El tamaño del grupo de recidiva precoz también fue mayor al de recidiva global y al de no recidiva (4,23 vs 3,93 vs 3,07), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. No se detectaron diferencias significativas en relación a los factores del huésped, ni de la cirugía (tablas 11 y 12).

**Tabla 11.** Análisis de los factores del huésped relacionados con la recidiva precoz.

Factores	Recidiva < 2 años (n=15)	Resto (n=18)	valor p (24 meses)
<b>Hepatopatía n (%)</b>			0'83
VHB	2 (50)	2 (50)	
VHC	11 (46)	13 (54)	
VHB + VHC	0 (0)	1 (100)	
no VHB no VHC	2 (50)	2 (50)	
<b>Sexo n (%)</b>			0'45
varón	14 (50)	14 (50)	
mujer	1 (20)	4 (80)	
<b>Edad (mediana)</b>	66	66	0'86
rango	45–78	51–79	
<b>Grado de Hepatitis n (%)</b>			0'73
mínima	1 (100)	0 (0)	
leve	1 (50)	1 (50)	
moderada	12 (43)	16 (57)	
severa	1 (50)	1 (50)	
<b>Grado de Fibrosis n (%)</b>			0'12
moderada	1 (17)	5 (83)	
severa	10 (63)	6 (37)	
cirrosis	4 (36)	7 (64)	

**Tabla 12.** Análisis de los factores de la cirugía relacionados con la recidiva precoz.

Factores	Recidiva < 2 años (n=15)	Resto (n=18)	valor p (24 meses)
<b>Transfusión perioperatoria n (%)</b>			0'09
no	15 (56)	12 (44)	
si	0 (0)	6 (100)	
<b>Margen quirúrgico n (%)</b>			0'92
< 0 mm	0 (0)	1 (100)	
> 0 mm	15 (47)	17 (53)	

### **Factores independientes relacionados con la recidiva**

El análisis multivariante no mostró diferencias significativas entre ninguno de los factores. De la misma forma, ninguna variable alcanzó significación estadística al analizar los pacientes con recidiva menor de 24 meses.

## Discusión

La tasas de recidiva de nuestra serie es elevada (67%) y coincide los estudios de la literatura. Sin embargo, después de la resección quirúrgica, la recidiva del CHC, ya sea por metástasis intrahepática o aparición multicéntrica es casi inevitable y ocurre en hasta el 100% de los pacientes(262). Los mecanismos de recidiva tras la resección quirúrgica del CHC difieren en cuanto al tiempo desde la intervención(205, 206, 213). Mientras que la recidiva tardía está más comúnmente causada por la aparición de novo de un CHC primario, se ha sugerido que los mecanismos de la recidiva precoz son: la agresividad de los factores tumorales, como la invasión vascular, que causan metástasis intrahepáticas(110, 206, 213), y la diseminación de células tumorales durante la hepatectomía(263)que pasan desapercibidas durante la resección. Este tipo de recidiva suele cursar en forma de enfermedad multifocal. En nuestro estudio, al analizar los factores de recidiva, sin considerar el factor tiempo, no hemos encontrado ninguna asociación estadísticamente significativa. La recidiva puede ser considerada precoz si se produce dentro de los 12 meses de la cirugía hasta los 3 años(264). Nuestra gráfica de recidiva acumulada mostraba que los pacientes presentaban su recidiva con más frecuencia dentro de los primeros 24 meses tras cirugía. Este hecho nos hizo realizar un nuevo análisis con los mismos factores de riesgo, y encontramos una asociación estadísticamente significativa con la presencia de cápsula ( $p=0.04$ ), y otra, no significativa, con la invasión vascular ( $p=0.06$ ). Estas asociaciones coinciden con varios estudios previos sobre el análisis de factores relacionados con el tumor. En nuestra serie, al contrario que en otras, la presencia de cápsula, que podría asociarse a un eventual efecto protector(196), es un factor de recidiva del CHC, como publican otros autores(229, 230). Al analizar la presencia de cápsula y de invasión vascular de forma conjunta, hemos observado que en nuestra serie estaban íntimamente relacionados, ya que tan solo un paciente de los que había recidivado y presentaba cápsula no presentaban invasión vascular. Con un tamaño de muestral más elevado esta asociación entre factores no sería tan potente.

## **Terapias preventivas de la recidiva**

Una importante cuestión sobre la recidiva intrahepática tras la resección del CHC es la importancia de las metástasis intrahepáticas y la aparición multicéntrica. Esto es relevante para determinar las estrategias preventivas y terapéuticas.

### **SOBRE LOS FACTORES TUMORALES**

La TACE, tanto de forma preoperatoria como postoperatoria, se ha propuesto como tratamiento para prevenir las recidivas. Fue introducida al final de los años 70 como tratamiento del CHC irresecable. Desde principios de los años 80, ha sido usada como terapia neoadyuvante con intención de reducir la recidiva postoperatoria y aumentar la supervivencia(265-267). El efecto esperado con la TACE preoperatoria es reducir el tamaño tumoral, inducir la necrosis tumoral y prevenir la diseminación tumoral durante la cirugía. Estudios histopatológicos de piezas resecadas tras TACE han demostrado este efecto de forma parcial, pero en ocasiones se ha observado la completa necrosis del CHC(265-267). Sin embargo, su beneficio en cuanto a reducir la incidencia de la recidiva postquirúrgica y prolongar la supervivencia permanece incierto. Hwang et al(268) encontraron que la TACE preoperatoria no reducía la incidencia de recidiva local ni metastásica, pero el número de pacientes no fue suficiente para llegar a una conclusión válida. Imaoka et al(269) recomendaron la TACE preoperatoria basada en un estudio retrospectivo, pero sin establecer un grupo control. Monden et al(270) observaron que la TACE preoperatoria inducía necrosis intrahepática de lesiones metastásicas en algunos pacientes, y aumentaba la supervivencia de esos pacientes comparados con los que presentaban metástasis intrahepáticas viables. Por tanto, ellos sugieren que la TACE preoperatoria podría ser útil, pero no obtienen una mejoría de la supervivencia. Otros estudios retrospectivos también han fallado en el intento de demostrar un efecto positivo preoperatorio de la TACE(271-276). Adachi et al(272) analizaron la eficacia de la TACE peroperatoria según el grado de necrosis producida. Su estudio encontró que la TACE preoperatoria prolongaba

el producía periodo libre de enfermedad si la necrosis tumoral era completa, pero aumentaba el riesgo de recidiva si la necrosis era parcial, probablemente por el desprendimiento de células tumorales durante la manipulación quirúrgica. Magno et al(275) demostraron una necrosis total de tumores tras TACE preoperatoria en el 62% de los pacientes, con un aumento de la supervivencia en este subgrupo, pero fallaron en demostrar un aumento en la supervivencia global. Sólo hay 3 estudios prospectivos aleatorizados sobre la TACE preoperatoria. Uno específicamente para CHC de gran tamaño (>10 cm) (277), otro para CHC de pequeño tamaño (de 2 a 5 cm)(278) y el tercero incluye tamaños desde <5 cm hasta más de 10 cm(279). Estos estudios no mostraron diferencias significativas en las complicaciones quirúrgicas y muerte entre el grupo TACE y el control. Yamasaki et al(278) no encontraron diferencias en la supervivencia global, sin valorar el grado de necrosis del CHC inducido por la TACE. Wu et al(277) mostraron una peor supervivencia global y una elevada incidencia de recidiva extrahepática con la TACE preoperatoria, atribuible esto último al fácil desprendimiento de células durante la cirugía. Ambos estudios tampoco mostraron diferencias significativas en el intervalo libre de enfermedad. Yunxue et al(279) evidenciaron un riesgo de muerte a los 5 años y una supervivencia mayor a los 2 años en el grupo TACE.

Un argumento en contra de la TACE es la alta incidencia de las complicaciones asociadas. Complicaciones tales como adherencias, colecistitis gangrenosa, necrosis del conducto biliar, infarto hepático, abscesos y pancreatitis aguda se han encontrado del 37% al 57% de pacientes tratados con TACE preoperatoria, produciendo que la resección hepática sea más dificultosa(271, 274, 276). El riesgo de complicaciones parece incrementarse con TACEs repetidas(276, 280). La TACE preoperatoria puede también dañar al hígado, especialmente en pacientes cirróticos, incrementando la incidencia de fallo hepático y hemorragia gastrointestinal(273). Otra desventaja potencial incluye el retraso de la cirugía tras la TACE y la dificultad para realizar TACE en lesiones recurrentes como consecuencia del desarrollo de vasos colaterales del tumor después de la embolización de la arteria hepática(277).

La quimioterapia arterial hepática postquirúrgica (HAC) incluye agentes unidos a lipiodol que son administrados directamente en la arteria hepática mediante punción transfemoral o por un catéter introducido durante la cirugía. Nonami et al(281) fueron los primeros que propusieron en uso de HAC en 1991 y demostraron el beneficio sobre la supervivencia con uno de cuatro factores de recidiva: margen > 1cm, trombo tumoral en la vena porta, metástasis intrahepáticas y la no presencia de cápsula. Posteriormente, otros estudios retrospectivos han demostrado un mejor intervalo libre de enfermedad o mejor supervivencia con la HAC adyuvante(282-285). Sin embargo, estudios aleatorizados han producido resultados contradictorios. En otro estudio aleatorizado y prospectivo, Lygidakis et al(286) evaluaron la HAC de forma neoadyuvante y adyuvante para el mismo grupo de pacientes. El grupo de HAC mostró mejor supervivencia que el grupo sin tratamiento neoadyuvante/adyuvante, pero ambos grupos presentaban unas supervivencias muy reducidas con respecto a otras series. Dos estudios usando HAC sólo encontraron un mejor intervalo libre de enfermedad comparado con pacientes no tratados(287, 288), mientras otros tres estudios usando HAC combinado con quimioterapia oral fallaron en demostrar un efecto beneficioso(289-291). Parece que añadir quimioterapia sistémica a la HAC puede producir efectos adversos, más que beneficiosos. Se ha sugerido que la HAC podría tener un efecto beneficioso sobre las metástasis intrahepáticas, las cuales reciben la vascularización principalmente arterial. Las recidivas multicéntricas suelen ser hipovasculares y reciben la vascularización del sistema venoso portal(284, 285). Comparada con la TACE, la HAC parece tolerarse mejor y no se han observado importantes efectos secundarios en pacientes cirróticos(281-283, 285).

Pocos autores han investigado la efectividad de la quimioterapia oral con 5-fluoracilo o su derivado el 1-hexylcarbamoil-5-fluoracilo(282, 292, 293). Dos estudios no controlados mostraron que no proporcionaba un efecto preventivo(282, 292), pero un estudio multiinstitucional aleatorizado demostró mejor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global con 1-hexylcarbamoil-5-fluoracilo(293). Los resultados favorables, sin embargo, son

cuestionables debido a que la quimioterapia fue suspendida por efectos secundarios en 12 (44%) de 27 pacientes. No existen más estudios que apoyen el uso rutinario de quimioterapia oral tras resección del CHC actualmente.

La inmunoterapia también ha sido evaluada combinada con quimioterapia como terapia adyuvante. Kawata et al(294) comparó el efecto de la doxorubicina, interleukina-2, y linfocitos activados con doxorubicina arterial sola en un estudio aleatorizado de 24 pacientes, pero falló en mostrar un beneficio definitivo en el intervalo libre de enfermedad. En contraste, Lygidakis y Tsiliakos(286) mostraron que la combinación pre y postoperatoria de inmunoterapia locoregional (IFN- $\alpha$  e interleukina-2) y quimioterapia (mitomicina, carboplatino y mitoxantrona) reduce la incidencia de recidiva postoperatoria y mejora la supervivencia global, en un estudio prospectivo aleatorizado de 91 pacientes. El estudio no aportaba la curva de supervivencia y tampoco el punto de tiempo en el intervalo libre de enfermedad. Estos hechos hacen que los resultados no sean del todo valorables.

Finalmente, existen 2 estudios sobre terapia adyuvante con ácido poliprenoico, un retinoide acíclico. En un estudio aleatorizado multicéntrico, Muto et al(295, 296) publicaron que el ácido poliprenoico durante 12 meses tras la resección del CHC fue efectivo en la prevención de la recidiva multicéntrica y aumentó la supervivencia a largo plazo, pero no redujo el riesgo de metástasis intrahepática. Por ello, se sugirió que el retinoide acíclico podría inducir una delección clonal de células latentes premalignas en el hígado remanente(296).

## **SOBRE LOS FACTORES DEL HUÉSPED**

El grado de actividad de la hepatitis del hígado remanente también puede aumentar la recidiva, aunque en nuestra serie tampoco hemos encontrado evidencia de este hecho. Cualquiera que sea el mecanismo que lo produzca, la supresión de la actividad inflamatoria en el hígado remanente podría prevenir las recidivas. Para pacientes con cirrosis por hepatopatía crónica VHC, un estudio prospectivo aleatorizado mostró que el IFN- $\alpha$  pudo suprimir la actividad inflamatoria y el desarrollo del CHC(297). No obstante, la eficacia de este



tratamiento no se ha reproducido en estudios más consistentes(239, 298). Por tanto, el uso de esta estrategia no pueden considerarse como parte de la clínica habitual.

## **SOBRE LOS FACTORES DE LA CIRUGÍA**

Existen varias estrategias preventivas a nivel quirúrgico que se pueden realizar en el mismo acto quirúrgico. Matsumata et al(299) demostraron que la embolización portal intraoperatoria puede prevenir la recidiva intrahepática. Otra posibilidad en el refinamiento de la técnica, que podría prevenir a la diseminación tumoral, es minimizar la manipulación intraoperativa del tumor. La excesiva manipulación suele ocurrir sobretodo en tumores grandes del lóbulo hepático derecho. El abordaje anterior para la resección de tumores del lóbulo derecho, donde la transección hepática se realiza antes de la movilización del lóbulo, puede prevenir la diseminación de células tumorales(300). Un análisis de 54 pacientes con tumores mayores de 5 cm localizados en el lóbulo derecho, resecados mediante abordaje anterior, comparados con 106 pacientes con tumores similares resecados mediante abordaje convencional, revelaron un mejor intervalo libre de enfermedad a los 5 años estadísticamente significativo (32% vs 13%) y supervivencia global (46% vs 28%)(301), sugiriendo que este abordaje podría ser efectivo en la reducción del riesgo en la producción de las metástasis intrahepáticas. No obstante, este estudio es retrospectivo y se requieren más estudios de carácter prospectivo y aleatorizado para acabar de documentar al abordaje anterior como una técnica preventiva.

Otra estrategia que pueden realizar los cirujanos para reducir la recidiva postoperatoria es la reducción de la pérdida de sangre intraoperatoria y la transfusión de sangre. Aunque los mecanismos exactos no quedan claros, y nuestra serie no ha mostrado asociación entre la transfusión de sangre y el riesgo de recidiva, existen varios estudios que la relacionan con la recidiva postquirúrgica. Una meticulosa técnica y el uso de maniobras especiales como el clampaje pedicular y la reducción de la presión venosa central durante la transección hepática, son esenciales para reducir la pérdida sanguínea(302).

Por lo tanto, una de las maneras de mejorar el pronóstico de los pacientes sometidos a resección hepática por CHC puede estar en manos de los cirujanos con mejor técnica.

## **Trasplante hepático**

La gran mayoría de estudios sobre los factores de riesgo y prevención de la recidiva tras la cirugía curativa del CHC son de origen asiático. Este hecho es importante, dado que en esa región del mundo se concentran la gran parte de los casos. Otro hecho importante es que en la mayoría de esos países no existe donación de órganos de cadáver por influencias religiosas. En los países occidentales la situación es contraria. Tanto en Europa como en América la incidencia de CHC es baja(3) y además cuentan con programas de donación de órganos. Debido a ello, para prevenir o tratar la recidiva del CHC se usan otro tipo de estrategias basadas en el trasplante hepático. Con estas estrategias no sólo se trata el CHC también la enfermedad de base.

Los estudios muestran una mejor supervivencia tras el trasplante hepático comparado con la resección, especialmente en términos de intervalo libre de enfermedad(303-307). Basándose en ello, algunos autores han recomendado el trasplante como tratamiento de elección para el CHC de pequeño tamaño y resecable en pacientes con estado funcional hepático Child A(304-307). Sin embargo, otros estudios han mostrado similar supervivencia global tras resección y trasplante de CHC de pequeño tamaño, y por ello concluyeron que la resección debe ser la primera opción terapéutica en lugar del trasplante para el CHC de pequeño tamaño en pacientes con función hepática preservada(308-310). Sin embargo, las diferencias entre número de órganos disponibles y el número de órganos necesarios para tratar todos los CHC ha sido el mayor factor disuasorio para usar el trasplante hepático para los CHC resecables(310-312). En un estudio donde se analizó la intención de tratar, comparando la resección y el trasplante para el CHC precoz, una alta tasa de salida (dropout) por progresión tumoral debido a larga espera, fue identificada como el mayor factor que disminuía la supervivencia en pacientes con CHC precoz en lista de espera para trasplante(110).

Se ha propuesto una estrategia alternativa al trasplante hepático como tratamiento del CHC resecable de pequeño tamaño y función hepática preservada. Se iniciaría con la resección de la lesión y se procedería al trasplante hepático si existía recidiva o se deterioraba la función hepática

(“salvage transplantation”)(310, 311, 313, 314). Aunque ningún estudio ha evaluado formalmente la eficacia de esta estrategia, se usa en diversas unidades de trasplante debido a la presión de la escasez de órganos(313). Dicha estrategia se basa en la premisa que la mayoría de recidivas tras la resección hepática son transplantables. Poon et al(315) concluyeron que la mayoría de pacientes sometidos a resección, cuando aparecía la recidiva, eran transplantables. Sin embargo, esta conclusión no está respaldada por otros autores(110, 308, 316-319).

Adam et al(318) comparó los resultados del trasplante hepático tras resección y recidiva de un CHC (“salvage transplantation”), en 17 pacientes cirróticos con los resultados de 195 pacientes sometidos a trasplante como primer tratamiento. El estudio encontró que el “salvage transplantation” tenía más mortalidad operatoria, el riesgo de recidiva aumentado, y una menor supervivencia comparado con el trasplante primario. Los autores concluyeron que la estrategia del “salvage transplantation” debería tener un papel limitado en el manejo de los pacientes cirróticos con CHC. El grupo se decanta por el trasplante primario como primera opción de tratamiento en pacientes cirróticos con CHC resecables. En contraste, Belghiti et al(316) encontraron que la mortalidad operatoria, recidiva, y supervivencia global de 18 pacientes sometidos a trasplante secundario por recidiva tumoral, deterioro de la función hepática, o alto riesgo de recidiva fue comparable a 70 pacientes sometidos a trasplante primario. Este grupo concluyó que la resección hepática previa a trasplante hepático puede ser integrada en la estrategia del tratamiento del CHC. Esta discordancia de resultados puede ser debida a que, mientras el grupo de Adam et al compara sólo a pacientes que han recidivado tras resección hepática y se les somete a trasplante hepático (“salvage transplantation”), en el grupo de Belghiti et al ,dentro de los 17 pacientes tratados mediante trasplante secundario, hay 7 pacientes trasplantados por deterioro de la función hepática (“salvage transplantation”) y 3 debido a la positividad de márgenes o nódulos satélite (trasplante “de principio”). Esta última modalidad de trasplante fue estudiada por el grupo del Hospital Clínic de Barcelona, que sometió a trasplante hepático a pacientes con alto riesgo de

recidiva (invasión microvascular o nódulos satélite) tras la resección hepática(320). Los autores concluyeron que la política es efectiva clínicamente y podría mejorar aún más el resultado de los pacientes resecados.

Para estas modalidades de trasplante hepático, los órganos deben estar disponibles cuando la recidiva y el deterioro de la función hepática ocurren, o los datos de anatomía patológica son desfavorables. En los países occidentales, donde hay donación procedente de cadáver, se puede realizar el “salvage transplantation” si se puede controlar el crecimiento de la recidiva mientras se está en lista de espera. Además, se pueden realizar terapias puente hasta el trasplante como la TACE, la radiofrecuencia o la alcoholización percutánea. En países del asiáticos, donde la donación cadavérica es extremadamente baja, el trasplante de donante vivo ha de ser considerado como una opción de tratamiento.

## Conclusiones

1. En nuestra serie, la tasa de recidiva de la CHC intervenidos con intención curativa ha sido del 67% (22 de 33 pacientes).
2. El 68% (15 de 22 pacientes) de las recidivas se han producido en los dos primeros años de la resección (recidiva precoz), frente al 32% (7 de 22 pacientes) que lo hicieron más tarde (recidiva tardía)
3. La presencia de invasión vascular por el tumor, se ha mostrado como factor de riesgo con tendencia de recidiva precoz en el análisis univariante, sin alcanzar significación estadística ( $p=0.06$ ).
4. La presencia de cápsula en el tumor, en el grupo de recidiva precoz, ha sido el factor que ha alcanzado significación estadística en el análisis univariado respecto a la recidiva tumoral.
5. No se han observado factores de recidiva relacionados con la recidiva tardía.

## Bibliografia

1. el-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2001 Feb;5(1):87–107, vi.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74–108.
3. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ. 1992(120):45–173.
4. Parkin DM. Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII[N° 155]. 2002.
5. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Oct;17(10):1049–55.
6. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. Int J Cancer. 2001 Oct 15;94(2):290–6.
7. Parkin DM, S.L. Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII. Lyon: IARC Scientific Publications No. 155; 2002.
8. Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. Science. 2000 Feb 18;287(5456):1253–8.
9. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Res. 1993 Feb 15;53(4):790–4.
10. Yu MW, Yang YC, Yang SY, Cheng SW, Liaw YF, Lin SM, et al. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. J Natl Cancer Inst. 2001 Nov 7;93(21):1644–51.
11. Parkin DM. Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII[N° 155]. 2002;Lyon: IARCPress.
12. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. Semin Liver Dis. 1999;19(3):271–85.
13. Lok AS, McMahon BJ, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2001 Dec;34(6):1225–41.
14. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2000 May;15 Suppl:E25–30.
15. Merican I, Guan R, Amarapura D, Alexander MJ, Chutaputti A, Chien RN, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Dec;15(12):1356–61.
16. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. Arch Intern Med. 2000 Nov 27;160(21):3227–30.
17. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat. 1999 Jan;6(1):35–47.

18. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:9–16.
19. Colombo M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):263–9.
20. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Shimizu A, Tamai S, Miyakawa K, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):589–95.
21. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825–32.
22. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):455–63.
23. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 1997 Mar;25(3):754–8.
24. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998 Jan 30;75(3):347–54.
25. La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Negri E, Levi F. Trends in mortality from primary liver cancer in Europe. *Eur J Cancer*. 2000 May;36(7):909–15.
26. Ribes J, Cleries R, Borrás J, Galceran J, Bosch FX. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in the interval 1980–1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;16(9):865–72.
27. Hassan MM, Frome A, Patt YZ, El-Serag HB. Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Sep;35(3):266–9.
28. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 15;155(4):323–31.
29. Overall evaluations of carcinogenicity an updating of IARC monographs. *IARC Monographs* 1987;1–42[Suppl 7],83–87. Lyon: IARC Press.
30. Garner RC, Miller EC, Miller JA. Liver microsomal metabolism of aflatoxin B 1 to a reactive derivative toxic to *Salmonella typhimurium* TA 1530. *Cancer Res*. 1972 Oct;32(10):2058–66.
31. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature*. 1991 Apr 4;350(6317):429–31.
32. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of



- hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Dec;17 Suppl:S441–8.
33. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994 Jan-Feb;3(1):3–10.
  34. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Nov-Dec;10(6):674–82.
  35. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health*. 2003 Jun;29(3):220–9.
  36. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1349–54.
  37. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002 Jul;123(1):134–40.
  38. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S69–73.
  39. Cotrim HP, Parana R, Braga E, Lyra L. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):3018–9.
  40. Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakanuma Y. Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int*. 2001 Feb;51(2):127–31.
  41. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2002 Jul;37(1):154–60.
  42. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):113–21.
  43. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625–38.
  44. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2001 Jan;12(1):13–21.
  45. Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer*. 1994;30A(3):344–50.
  46. Ratzu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000 Jun;118(6):1117–23.

47. Ratziu V, Trabut JB, Poynard T. Fat, diabetes, and liver injury in chronic hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004 Feb;6(1):22–9.
48. Fiore G, Fera G, Napoli N, Vella F, Schiraldi O. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Feb;8(2):125–9.
49. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1358–64.
50. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, Lai CR, Lu CL, Tsay SH, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Feb;16(2):190–5.
51. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):75–85.
52. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol*. 2002 Dec;37(6):837–42.
53. Wong VS, Wight DG, Palmer CR, Alexander GJ. Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model. *J Clin Pathol*. 1996 Jun;49(6):465–9.
54. Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver*. 2001 Aug;21(4):266–71.
55. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3036–43.
56. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*. 2000 Jul;33(1):106–15.
57. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):179–87.
58. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557–76.
59. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):460–8.
60. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;4(3):369–80.
61. Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen FM, Lin WY, London WT. Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen City cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Apr;11(4):369–76.

62. Tanaka K, Hirohata T, Fukuda K, Shibata A, Tsukuma H, Hiyama T. Risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese women. *Cancer Causes Control*. 1995 Mar;6(2):91–8.
63. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S72–8.
64. De Benedetti VM, Welsh JA, Yu MC, Bennett WP. p53 mutations in hepatocellular carcinoma related to oral contraceptive use. *Carcinogenesis*. 1996 Jan;17(1):145–9.
65. Korula J, Yellin A, Kanel G, Campofiori G, Nichols P. Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma. Incidental discovery after long-term oral contraceptive use. *West J Med*. 1991 Oct;155(4):416–8.
66. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception*. 1991 Jun;43(6):643–52.
67. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007 Oct;47(4):506–13.
68. Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H, Datz C, Gschwantler M, Schoniger-Hekele M, et al. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):442–7.
69. Willis G, Bardsley V, Fellows IW, Lonsdale R, Wimperis JZ, Jennings BA. Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2005;5:17.
70. Blanc JF, De Ledinghen V, Bernard PH, de Verneuil H, Winnock M, Le Bail B, et al. Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):805–11.
71. Fracanzani AL, Fargion S, Stazi MA, Valenti L, Amoroso P, Cariani E, et al. Association between heterozygosity for HFE gene mutations and hepatitis viruses in hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol Dis*. 2005 Jul-Aug;35(1):27–32.
72. Boige V, Castera L, de Roux N, Ganne-Carrie N, Ducot B, Pelletier G, et al. Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1178–81.
73. Hellerbrand C, Poppl A, Hartmann A, Scholmerich J, Lock G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jul;1(4):279–84.
74. Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, CJ CH. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 1995 Mar 15;55(6):1301–5.
75. Yu MW, Horng IS, Hsu KH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol*. 1999 Aug 15;150(4):367–74.
76. Talamini R, Polesel J, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, Tommasi LG, et al. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int J Cancer*. 2006 Dec 15;119(12):2916–21.
77. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, Allen N. Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Br J Cancer*. 2003 Mar 10;88(5):689–94.

78. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557–76.
79. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C, et al. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer*. 2002 Oct 21;87(9):956–9.
80. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol*. 2005 Apr; 42(4):528–34.
81. Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci*. 2007 Feb;98(2):214–8.
82. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatol Res*. 2006 Nov;36(3):201–8.
83. Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Dal Maso L, Crispo A, Crovatto M, et al. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Cancer*. 2007 Apr 1;120(7):1555–9.
84. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, Ohmori K, Koizumi Y, Nishino Y, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer*. 2005 Aug 10;116(1):150–4.
85. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S, Group JS. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 16;97(4):293–300.
86. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, et al. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer*. 2005 Sep 5;93(5):607–10.
87. Roberts LR GJ. Hepatocellular carcinoma. Yamada T AD, Kaplowitz N, et al, editors, editor. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
88. Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: molecular genetics and clinical perspectives. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):253–62.
89. Feitelson MA. Hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *J Cell Physiol*. 1999 Nov;181(2):188–202.
90. Zhong S, Chan JY, Yeo W, Tam JS, Johnson PJ. Frequent integration of precore/core mutants of hepatitis B virus in human hepatocellular carcinoma tissues. *J Viral Hepat*. 2000 Mar;7(2):115–23.
91. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med*. 1998 Sep;4(9):1065–7.
92. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, Steele R, Ray R. Transcriptional regulation of cellular and viral promoters by the hepatitis C virus core protein. *Virus Res*. 1995 Aug;37(3):209–20.

93. Ray RB, Meyer K, Steele R, Shrivastava A, Aggarwal BB, Ray R. Inhibition of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ )-mediated apoptosis by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem*. 1998 Jan 23;273(4):2256–9.
94. Kato N, Yoshida H, Ono-Nita SK, Kato J, Goto T, Otsuka M, et al. Activation of intracellular signaling by hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):405–12.
95. Ray RB, Steele R, Meyer K, Ray R. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem*. 1997 Apr 25;272(17):10983–6.
96. Ruster B, Zeuzem S, Krump-Konvalinkova V, Berg T, Jonas S, Severin K, et al. Comparative sequence analysis of the core- and NS5-region of hepatitis C virus from tumor and adjacent non-tumor tissue. *J Med Virol*. 2001 Feb;63(2):128–34.
97. Rehmann B. Interaction between the hepatitis C virus and the immune system. *Semin Liver Dis*. 2000;20(2):127–41.
98. Gimenez-Barcons M, Franco S, Suarez Y, Fornis X, Ampurdanes S, Puig-Basagoiti F, et al. High amino acid variability within the NS5A of hepatitis C virus (HCV) is associated with hepatocellular carcinoma in patients with HCV-1b-related cirrhosis. *Hepatology*. 2001 Jul;34(1):158–67.
99. Ghosh AK, Majumder M, Steele R, Yaciuk P, Chivria J, Ray R, et al. Hepatitis C virus NS5A protein modulates transcription through a novel cellular transcription factor SRCAP. *J Biol Chem*. 2000 Mar 10;275(10):7184–8.
100. Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol*. 1995 Jun;69(6):3893–6.
101. Heim MH, Moradpour D, Blum HE. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits signal transduction through the Jak-STAT pathway. *J Virol*. 1999 Oct;73(10):8469–75.
102. Di Bisceglie AM, Carithers RL, Jr., Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):1161–5.
103. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1998 Jun;28(6):930–8.
104. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995 Jun 1;332(22):1463–6.
105. Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, Kato N, Kanai F, Okudaira T, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C- viral infection in Japan. *Hepatology*. 1995 Oct;22(4 Pt 1):1027–33.
106. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, Borzio M, Bruno S, Ronchi G, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology*. 1999 Jun;29(6):1704–7.
107. Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M. Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C

- viral infection: tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):307–10.
108. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 18;139(10):817–23.
  109. El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):62–5.
  110. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1434–40.
  111. Hilleman MR. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeutics of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. *Vaccine*. 2001 Feb 28;19(15–16):1837–48.
  112. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Jun 26;336(26):1855–9.
  113. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol*. 2001 Apr;34(4):593–602.
  114. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7):417–22.
  115. Abrignani S, Houghton M, Hsu HH. Perspectives for a vaccine against hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:259–63.
  116. Lavanchy D. Hepatitis C: public health strategies. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:146–51.
  117. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):273–8.
  118. 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 Jun;43(6):1303–10.
  119. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003 Dec 6;362(9399):1907–17.
  120. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen*. 1999;6(2):108–10.
  121. Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2000 May;6(3):320–5.
  122. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001 Feb;48(2):251–9.
  123. 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 Apr; 126(4):1005–14.
124. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med*. 1996 Oct;101(4):422–34.
  125. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Mar;98(3):679–90.
  126. Lin OS, Keefe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jun 1;19(11):1159–72.
  127. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992 Jul;16(1):132–7.
  128. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology*. 1998 Aug;45 Suppl 3:1214–20.
  129. Trinchet J. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhosis. A multicenter randomized trial comparing two periodicities of ultrasonographic (US) screening, 3 months vs 6 months. *J Hepatol*. 2007;46(Suppl 1):S56.
  130. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol*. 2003 Dec;39(6):1076–84.
  131. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2277–84.
  132. Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J Hepatol*. 2001 Apr;34(4):603–5.
  133. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001 Apr;34(4):570–5.
  134. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):97–104.
  135. Kemmer N, Neff G, Kaiser T, Zacharias V, Thomas M, Tevar A, et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: high serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2006 Oct;12(10):1519–22.
  136. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Hamada M, Kosaka Y, Nakano T. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Hepatology*. 1995 Sep;22(3):802–7.
  137. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular

- carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*. 2003 May;37(5):1114–21.
138. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2003 Jul;125(1):89–97.
  139. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):133–42.
  140. 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 Oct;38(4):1034–42.
  141. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001 Sep;35(3):421–30.
  142. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):27–34.
  143. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl*. 2005 Mar;11(3):281–9.
  144. Kim SJ, Lee JM, Han JK, Kim KH, Lee JY, Choi BI. Peripheral mass-forming cholangiocarcinoma in cirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Dec;189(6):1428–34.
  145. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208–36.
  146. Bru C, Maroto A, Bruix J, Faus R, Bianchi L, Calvet X, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1989 Nov;34(11):1765–9.
  147. Caturelli E, Biasini E, Bartolucci F, Facciorusso D, Decembrino F, Attino V, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: utility of repeat ultrasound-guided biopsy after unsuccessful first sampling. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002 Jul-Aug;25(4):295–9.
  148. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev*. 2007 Aug;33(5):437–47.
  149. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):524–32.
  150. Mueller SB, Micke O, Herbst H, Schaefer U, Willich N. Alpha-fetoprotein-positive carcinoma of the pancreas: a case report. *Anticancer Res*. 2005 May-Jun;25(3A):1671–4.



151. Ishikawa K, Sasaki A, Haraguchi N, Yoshikawa Y, Mori M. A case of an alpha-fetoprotein-producing intrahepatic cholangiocarcinoma suggests probable cancer stem cell origin. *Oncologist*. 2007 Mar;12(3):320–4.
152. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2002 Aug;31(4):339–46.
153. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2007 Feb;27(1):55–76.
154. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology*. 2006 Dec; 131(6):1758–67.
155. Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Laurent C, Bioulac Sage P, et al. Molecular profiling of hepatocellular carcinomas (HCC) using a large-scale real-time RT-PCR approach: determination of a molecular diagnostic index. *Am J Pathol*. 2003 Aug;163(2):733–41.
156. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):725–34.
157. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Med Clin (Barc)*. 2009 Feb 28;132(7):272–87.
158. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balck C, Haller D, et al. *Cancer staging handbook*. New York: Springer Verlag; 2002.
159. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646–9.
160. 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 Feb;33(2):464–70.
161. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993 Apr;67(4):773–5.
162. Verger E, Salameró M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer*. 1992;28A(8–9):1328–30.
163. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):918–28.
164. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2217–22.
165. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
166. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. 1999 Jan;29(1):62–7.

167. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol*. 1999 Jul;31(1):133–41.
168. Caselitz M, Masche N, Flemming P, Stern C, Manns MP, Wagner S, et al. [Prognosis of hepatocellular carcinoma according to new staging classifications]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Aug 13;129(33):1725–30.
169. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut*. 2001 Jan;48(1):103–9.
170. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1760–9.
171. Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, Isomoto H, Takeshima F, Hayashida K, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;19(7):805–11.
172. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):233–8.
173. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):751–5.
174. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1396–405.
175. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut*. 2005 Mar;54(3):419–25.
176. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):171–80.
177. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol*. 2004 Jan;40(1):124–31.
178. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut*. 2005 Mar;54(3):411–8.
179. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):707–16.

180. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S20–37.
181. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378–90.
182. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Jun;9(6):739–45.
183. Lee JS, Chu IS, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology*. 2004 Sep;40(3):667–76.
184. Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology*. 2007 Jan;45(1):42–52.
185. Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2008 Aug 15;68(16):6779–88.
186. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6;359(19):1995–2004.
187. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):208–24.
188. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*. 2000 Jul;191(1):38–46.
189. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):181–200.
190. 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 Oct;111(4):1018–22.
191. 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 Jun;134(7):1908–16.
192. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. 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 Jan;47(1):82–9.
193. Chun JM, Kwon HJ, Sohn J, Kim SG, Park JY, Bae HI, et al. Prognostic factors after early recurrence in patients who underwent curative resection for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2011 Feb;103(2):148–51.
194. Hayashi M, Shimizu T, Hirokawa F, Inoue Y, Komeda K, Asakuma M, et al. Clinicopathological Risk Factors for Recurrence within One Year after

- Initial Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Am Surg*. 2011 May; 77(5):572–8.
195. Zhou YM, Yang JM, Li B, Yin ZF, Xu F, Wang B, et al. Risk factors for early recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Feb;9(1):33–7.
  196. Abdel-Wahab M, El-Husseiny TS, El Hanafy E, El Shobary M, Hamdy E. Prognostic factors affecting survival and recurrence after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Aug;395(6):625–32.
  197. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2009 Nov;51(5):890–7.
  198. Kim H, Park MS, Park YN, Kim KS, Choi JS, Ahn SH, et al. Preoperative radiologic and postoperative pathologic risk factors for early intra-hepatic recurrence in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative resection. *Yonsei Med J*. 2009 Dec 31;50(6):789–95.
  199. Zou WL, Zang YJ, Chen XG, Shen ZY. Risk factors for fatal recurrence of hepatocellular carcinoma and their role in selecting candidates for liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008 Apr;7(2):145–51.
  200. Shirabe K, Wakiyama S, Gion T, Motomura K, Koyanagi T, Sakamoto S, et al. Clinicopathological risk factors linked to recurrence pattern after curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma—results of 152 resected cases. *Hepatogastroenterology*. 2007 Oct-Nov;54(79):2084–7.
  201. Ibrahim S, Roychowdhury A, Hean TK. Risk factors for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2007 Jul;194(1):17–22.
  202. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery*. 2007 Mar;141(3):330–9.
  203. Kim BW, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Risk factors for immediate post-operative fatal recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 7;12(1):99–104.
  204. Shah SA, Greig PD, Gallinger S, Cattral MS, Dixon E, Kim RD, et al. Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2006 Feb; 202(2):275–83.
  205. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GA, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg*. 2006 Feb; 243(2):229–35.
  206. 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 Feb;38(2):200–7.
  207. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg*. 2003 Apr;237(4):536–43.

208. Shen BY, Li HW, Regimbeau JM, Belghiti J. Recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002 Aug;1(3): 401–5.
209. Adachi E, Maehara S, Tsujita E, Taguchi K, Aishima S, Rikimaru T, et al. Clinicopathologic risk factors for recurrence after a curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2002 Jan;131(1 Suppl):S148–52.
210. Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Shuto T, Ikebe T, et al. Risk factors for recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2000 Dec;24(12):1559–65.
211. Choi KK, Kim SH, Choi SB, Lim JH, Choi GH, Choi JS, et al. Portal Venous Invasion: The Single Most Independent Risk Factor for Immediate Postoperative Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 May 18.
212. Park JH, Koh KC, Choi MS, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, et al. Analysis of risk factors associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 2006 Jul;192(1): 29–33.
213. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000 Aug 1;89(3):500–7.
214. Shinkawa H, Uenishi T, Takemura S, Ohba K, Ogawa M, Ichikawa T, et al. Risk factors for postoperative recurrence of non-B non-C hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 May;17(3): 291–5.
215. Regimbeau JM, Abdalla EK, Vauthey JN, Lauwers GY, Durand F, Nagorney DM, et al. Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *J Surg Oncol.* 2004 Jan;85(1):36–41.
216. Zhao WH, Ma ZM, Zhou XR, Feng YZ, Fang BS. Prediction of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score. *World J Gastroenterol.* 2002 Apr;8(2):237–42.
217. Liao KF, Lai SW, Lin CY, Huang CH, Lin YY. Risk factors of recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Am J Med Sci.* 2011 Apr;341(4):301–4.
218. Soong RS, Yu MC, Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, et al. Analysis of the recurrence risk factors for the patients with hepatocellular carcinoma meeting University of California San Francisco criteria after curative hepatectomy. *World J Surg Oncol.* 2011;9(1):9.
219. Kaibori M, Matsui Y, Saito T, Kamiyama Y. Risk factors for different patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2809–16.
220. Hanazaki K, Matsushita A, Nakagawa K, Misawa R, Amano J. Risk factors of long-term survival and recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2005 Mar-Apr;52(62): 552–7.
221. Hanazaki K, Matsushita A, Nakagawa K, Misawa R, Amano J. Risk factors of intrahepatic recurrence after curative resection of

- hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2005 Mar-Apr;52(62):580–6.
222. Huo TI, Lui WY, Wu JC, Huang YH, King KL, Loong CC, et al. Deterioration of hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma after resection: incidence, risk factors, and association with intrahepatic tumor recurrence. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):258–62.
  223. Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology*. 1993 Aug;40(4):328–32.
  224. Adachi E, Maeda T, Kajiyama K, Kinukawa N, Matsumata T, Sugimachi K, et al. Factors correlated with portal venous invasion by hepatocellular carcinoma: univariate and multivariate analyses of 232 resected cases without preoperative treatments. *Cancer*. 1996 May 15;77(10):2022–31.
  225. Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, Kajiyama K, Maeda T, Itasaka H, et al. Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 1996 Jan;131(1):71–6.
  226. Lau H, Fan ST, Ng IO, Wong J. Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer*. 1998 Dec 1;83(11):2302–11.
  227. Nonami T, Harada A, Kurokawa T, Nakao A, Takagi H. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 1997 Apr;173(4):288–91.
  228. Kim BK, Han KH, Park YN, Park MS, Kim KS, Choi JS, et al. Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008 Mar 1;97(3):246–52.
  229. Aii S, Tanaka J, Yamazoe Y, Minematsu S, Morino T, Fujita K, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Cancer*. 1992 Feb 15;69(4):913–9.
  230. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, Adachi E, Akazawa K, Sugimachi K. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology*. 1991 Nov;14(5):802–5.
  231. Petrou A, Xynos ID, Tsigritsis K, Agrogiannis G, Mihos K, Manzelli A, et al. The significance of DNA image cytometry and Edmondson-Steiner grading on prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J BUON*. 2011 Jan-Mar;16(1):93–7.
  232. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65–73.
  233. Hung IF, Poon RT, Lai CL, Fung J, Fan ST, Yuen MF. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul;103(7):1663–73.
  234. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Woo HY, Chang UI, et al. The impact of hepatitis B viral load on recurrence after complete necrosis in patients with hepatocellular carcinoma who receive transarterial chemolipiodolization: implications for viral suppression to reduce the risk of cancer recurrence. *Cancer*. 2007 Oct 15;110(8):1760–7.

235. Huang Y, Wang Z, An S, Zhou B, Zhou Y, Chan HL, et al. Role of hepatitis B virus genotypes and quantitative HBV DNA in metastasis and recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Med Virol.* 2008 Apr;80(4):591–7.
236. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1521–31.
237. Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GL, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):177–82.
238. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 20;100(16):1134–43.
239. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1543–54.
240. Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2005 May 1;103(9):1856–64.
241. Lin ZY, Wang LY, Yu ML, Chen SC, Chuang WL, Hsieh MY, et al. Role of serum C-reactive protein as a marker of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Apr;15(4):417–21.
242. Wu CC, Cheng SB, Ho WM, Chen JT, Liu TJ, P'Eng F K. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg.* 2005 Mar;92(3):348–55.
243. Hosaka T, Ikeda K, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, et al. Predictive factors of advanced recurrence after curative resection of small hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2009 May;29(5):736–42.
244. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant.* 2010 Jan;10(1):129–37.
245. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Kaneko K, Nagahashi M, Hatakeyama K. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Aug;34(8):900–5.
246. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer.* 2001 Feb 1;91(3):561–9.
247. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;4(1):111–7.

248. Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Kaido T, Teramukai S, et al. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2009 Oct;9(10):2362–71.
249. Ruggieri A, Barbati C, Malorni W. Cellular and molecular mechanisms involved in hepatocellular carcinoma gender disparity. *Int J Cancer.* 2010 Aug 1;127(3):499–504.
250. Kalra M, Mayes J, Assefa S, Kaul AK, Kaul R. Role of sex steroid receptors in pathobiology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 21;14(39):5945–61.
251. Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, Meyer C, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl.* 2003 May;9(5):513–20.
252. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985 Oct;161(4):346–50.
253. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2005 Aug;242(2):252–9.
254. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2002 Mar;131(3):311–7.
255. Kobayashi A, Miyagawa S, Miwa S, Nakata T. Prognostic impact of anatomical resection on early and late intrahepatic recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(5):515–21.
256. Kaibori M, Matsui Y, Hijikawa T, Uchida Y, Kwon AH, Kamiyama Y. Comparison of limited and anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C. *Surgery.* 2006 Mar;139(3):385–94.
257. Eguchi S, Kanematsu T, Aii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery.* 2008 Apr;143(4):469–75.
258. Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Shuto T, Yamamoto T, et al. Effect of viral status on recurrence after liver resection for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000 Mar 1;88(5):1016–24.
259. Chun JM, Kwon HJ, Sohn J, Kim SG, Park JY, Bae HI, et al. Prognostic factors after early recurrence in patients who underwent curative resection for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2010 Dec 22.
260. Makino Y, Yamanoi A, Kimoto T, El-Assal ON, Kohno H, Nagasue N. The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2000 May;95(5):1294–300.



261. Okuno K, Ozaki M, Shigeoka H, Nakajima I, Nakamura K, Hirohata T, et al. Effect of packed red cell and whole blood transfusion on liver-associated immune function. *Am J Surg*. 1994 Oct;168(4):340–4.
262. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg*. 1991 Aug;214(2):114–7.
263. Yamanaka N, Okamoto E, Fujihara S, Kato T, Fujimoto J, Oriyama T, et al. Do the tumor cells of hepatocellular carcinomas dislodge into the portal venous stream during hepatic resection? *Cancer*. 1992 Nov 1;70(9):2263–7.
264. Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma—a literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol*. 2003 Apr;9(4):635–40.
265. Okamura J, Horikawa S, Fujiyama T, Monden M, Kambayashi J, Sikujiro O, et al. An appraisal of transcatheter arterial embolization combined with transcatheter arterial infusion of chemotherapeutic agent for hepatic malignancies. *World J Surg*. 1982 May;6(3):352–7.
266. Nakamura H, Tanaka T, Hori S, Yoshioka H, Kuroda C, Okamura J, et al. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology*. 1983 May;147(2):401–5.
267. Sakurai M, Okamura J, Kuroda C. Transcatheter chemo-embolization effective for treating hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer*. 1984 Aug 1;54(3):387–92.
268. Hwang TL, Chen MF, Lee TY, Chen TJ, Lin DY, Liaw YF. Resection of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization. Reevaluation of the advantages and disadvantages of preoperative embolization. *Arch Surg*. 1987 Jul;122(7):756–9.
269. Imaoka S, Sasaki Y, Shibata T, Fujita M, Kasugai H, Kojima J, et al. A pre-operative chemoembolization therapy using lipiodol, cisplatin and gelatin sponge for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;23 Suppl:S126–8.
270. Monden M, Okamura J, Sakon M, Gotoh M, Kobayashi K, Umeshita K, et al. Significance of transcatheter chemoembolization combined with surgical resection for hepatocellular carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;23 Suppl:S90–5.
271. Nagasue N, Galizia G, Kohno H, Chang YC, Hayashi T, Yamanoi A, et al. Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: a retrospective comparison of 138 liver resections. *Surgery*. 1989 Jul;106(1):81–6.
272. Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Sugimachi K. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer*. 1993 Dec 15;72(12):3593–8.
273. Uchida M, Kohno H, Kubota H, Hayashi T, Yamanoi A, Kimoto T, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for

- resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1996 Mar-Apr;20(3):326–31.
274. Harada T, Matsuo K, Inoue T, Tamesue S, Nakamura H. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg.* 1996 Jul;224(1):4–9.
  275. 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 Dec;226(6):688–701; discussion -3.
  276. Paye F, Jagot P, Vilgrain V, Farges O, Borie D, Belghiti J. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Arch Surg.* 1998 Jul;133(7):767–72.
  277. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'Eng F K. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg.* 1995 Jan;82(1):122–6.
  278. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res.* 1996 Feb;87(2):206–11.
  279. Yunxue H, Kangsun Z, Zaibo J. The significance of preoperative TACE in preventing postoperative recurrence of primary hepatic carcinoma. *Journal of JiLin Medical College.* 1996 199;19(2):2.
  280. Yu YQ, Xu DB, Zhou XD, Lu JZ, Tang ZY, Mack P. Experience with liver resection after hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1993 Jan 1;71(1):62–5.
  281. Nonami T, Isshiki K, Katoh H, Kishimoto W, Harada A, Nakao A, et al. The potential role of postoperative hepatic artery chemotherapy in patients with high-risk hepatomas. *Ann Surg.* 1991 Mar;213(3):222–6.
  282. Takenaka K, Yoshida K, Nishizaki T, Korenaga D, Hiroshige K, Ikeda T, et al. Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 1995 Apr;169(4):400–4; discussion 5.
  283. Nakashima K, Kitano S, Kim YI, Aramaki M, Kawano K. Postoperative adjuvant arterial infusion chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1996 Nov-Dec;43(12):1410–4.
  284. Asahara T, Itamoto T, Katayama K, Ono E, Dohi K, Nakanishi T, et al. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after radical hepatectomy for hepatocellular carcinoma—results of long-term follow-up. *Hepatogastroenterology.* 1999 Mar-Apr;46(26):1042–8.
  285. Tanaka K, Shimada H, Togo S, Takahashi T, Endo I, Sekido H, et al. Use of transcatheter arterial infusion of anticancer agents with lipiodol to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Hepatogastroenterology.* 1999 Mar-Apr;46(26):1083–8.
  286. Lygidakis NJ, Tsiliakos S. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1996 Nov-Dec;43(12):1611–9.
  287. Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, Ii T, Yagi M, Matsui O, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs

- in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1994 Aug;20(2):295–301.
288. Ueno S, Tanabe G, Yoshida A, Yoshidome S, Takao S, Aikou T. Postoperative prediction of and strategy for metastatic recurrent hepatocellular carcinoma according to histologic activity of hepatitis. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):248–54.
  289. Kohno H, Nagasue N, Hayashi T, Yamanoi A, Uchida M, Ono T, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology*. 1996 Nov-Dec;43(12):1405–9.
  290. Ono T, Nagasue N, Kohno H, Hayashi T, Uchida M, Yukaya H, et al. Adjuvant chemotherapy with epirubicin and carmofur after radical resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized study. *Semin Oncol*. 1997 Apr;24(2 Suppl 6):S6–18-S6–25.
  291. Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 1998 Feb;133(2):183–8.
  292. Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, Yoshida Y, Higashi H, Sugimachi K. Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection. *Br J Surg*. 1988 Mar;75(3):203–6.
  293. Yamamoto M, Arii S, Sugahara K, Tobe T. Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1996 Mar;83(3):336–40.
  294. Kawata A, Une Y, Hosokawa M, Wakizaka Y, Namieno T, Uchino J, et al. Adjuvant chemoimmunotherapy for hepatocellular carcinoma patients. Adriamycin, interleukin-2, and lymphokine-activated killer cells versus adriamycin alone. *Am J Clin Oncol*. 1995 Jun;18(3):257–62.
  295. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jun 13;334(24):1561–7.
  296. Muto Y, Moriwaki H, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1999 Apr 1;340(13):1046–7.
  297. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*. 1995 Oct 21;346(8982):1051–5.
  298. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):228–32.
  299. Matsumata T, Kanematsu T, Takenaka K, Sugimachi K. Lack of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma by temporary portal venous embolization with starch microspheres. *Surgery*. 1989 Feb;105(2 Pt 1):188–91.

300. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL. Anterior approach for difficult major right hepatectomy. *World J Surg.* 1996 Mar-Apr;20(3):314–7; discussion 8.
301. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tung-Ping Poon R, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2000 Jul;232(1):25–31.
302. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg.* 1999 Mar;229(3):322–30.
303. 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 Aug;218(2):145–51.
304. Michel J, Suc B, Montpeyrroux F, Hachemanne S, Blanc P, Domergue J, et al. Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1997 Jun;26(6):1274–80.
305. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg.* 2000 May;190(5):580–7.
306. Dmirewski J, El-Gazzaz G, McMaster P. Hepatocellular cancer: resection or transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5(1): 18–23.
307. Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology.* 1998 Aug;28(2):436–42.
308. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg.* 1998 Mar;227(3):424–32.
309. Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Tusch G, Raab R. Appraisal of transplantation for malignant tumours of the liver with special reference to early stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 1998 Feb;24(1):60–7.
310. Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, Dvorchik I, Shimada K, Marsh JW, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? *Cancer.* 1999 Oct 1;86(7):1151–8.
311. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):311–22.
312. Strong RW. Transplantation for liver and biliary cancer. *Semin Surg Oncol.* 2000 Sep-Oct;19(2):189–99.
313. 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 Apr;31(4): 899–906.

314. 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 Jun;27(6):1572–7.
315. 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 Mar;235(3):373–82.
316. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2003 Dec;238(6):885–92; discussion 92–3.
317. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg*. 2003 Sep;238(3):315–21; discussion 21–3.
318. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg*. 2003 Oct;238(4):508–18; discussion 18–9.
319. Jonas S, Steinmuller T, Settmacher U, Langrehr J, Muller A, Neuhaus P. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma in Europe. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(5):422–6.
320. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole 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 Oct;10(10):1294–300.